

Quinoline誘導体のChichibabin反応並びにその合成研究

著者	根本 英雄
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	63
URL	http://hdl.handle.net/10097/45999

Quinoline誘導体のChichibabin反応
並びにその合成研究

根 本 英 雄

目 次

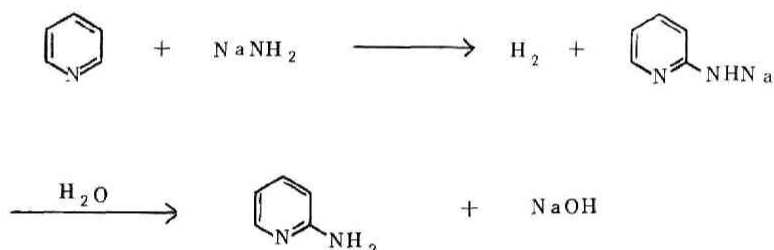
総 論	1
第 I 章	Quinoline および 2-Deuterioquinoline の Chichibabin 反応	25
第 II 章	5-, 6-, 7- および 8-Methylquinoline の Chichibabin 反応	29
第 III 章	各種 Hydroxamic Acid と Polyphosphoric Acid との 反応による 1,2-Benzoxazepine, Oxindole および Furanoquinolone の合成	39
結 論	42
第 IV 章	実 験 の 部	43
第 I 節	第 I 章の実験	43
第 II 節	第 II 章の実験	43
第 III 節	第 III 章の実験	49
引 用 文 献	52

Quinoline 骨格を有する天然物のほとんどはその2位に置換基を有するものであり、また2位に置換基を有する quinoline 誘導体の合成化学分野における重要性は非常に大きいことなどを考慮し、2位に置換基を有する quinoline 誘導体の合成について研究した。

まず quinoline 誘導体の2位にあとから置換基を導入する反応として知られているものに Chichibabin 反応がある。本反応はかなり昔から研究され、またかなり広範囲な化合物に対して比較的高収率で反応が進行することが知られておりその応用例も数多い。しかしながらいまだ本反応の機構の詳細については明らかな証明はなされていないため、著者はまずこの Chichibabin 反応について検討した。

いわゆる Chichibabin 反応は Chichibabin¹⁾が pyridine への sodium amide の作用により 2-aminopyridine を得たことに始まり、その後 quinoline および isoquinoline などの heterocyclic base のアミノ化反応として発展し、溶媒や metal amide の種類も多種検討されており、かなり一般性のある反応として広く応用されて来ている。

Chart 1



Schiff base へのアミノ化は一般に収率は悪く20%以下がほとんどである^{2, 3, 4)} heterocyclic base のうちでも pyridine, quinoline および isoquinoline とそれらの誘導体に対しては一般に高収率でアミノ体を与えるが pyrazine^{5, 6)} pyrimidine⁷⁾ quinoxaline⁵⁾ および thiazole⁸⁾ などに対しては容易に成績体を与えず、たとえ生成しても極めて低収率である。pyridine および quinoline に対しては相当する 2-amino-pyridine および 2-aminoquinoline を他の方法で合成しようとするとき 2-hydroxypyridine からの合成法⁹⁾ と pyridine-2-carboxylic acid¹⁰⁾ からの合成法があるがいずれも収率が良くない。しかし quinoline については 2-chloroquinoline が収率よく得られるときには相当する alkali sulfonate からの 2-aminoquinoline

Chart 2

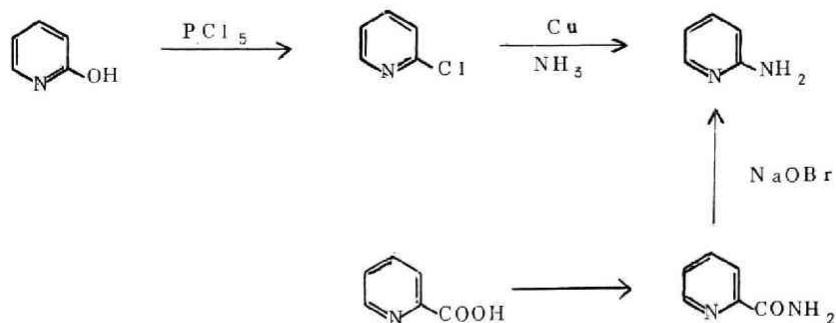
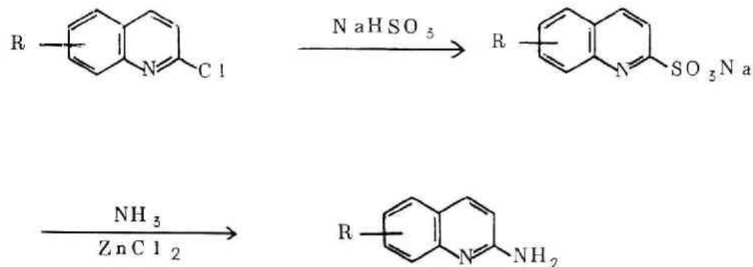


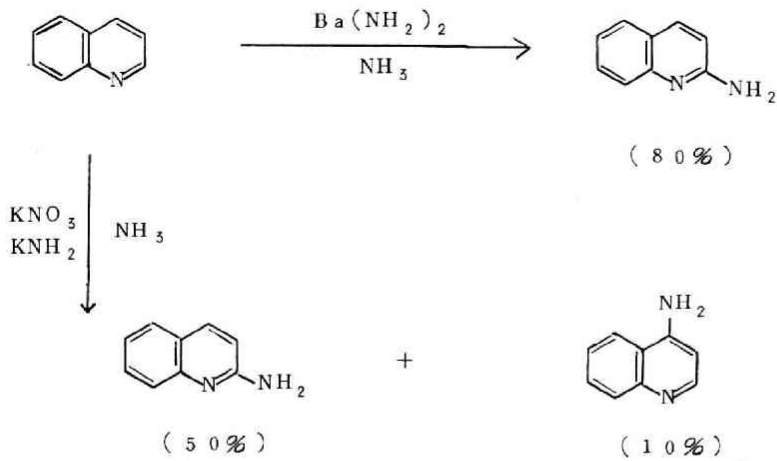
Chart 3



の合成は便利な方法となる。これらの方法に比してChichibabin 反応は相当するアミノ体を一行程で得る方法であり、しかも収率も一般に良いので便利な方法である。

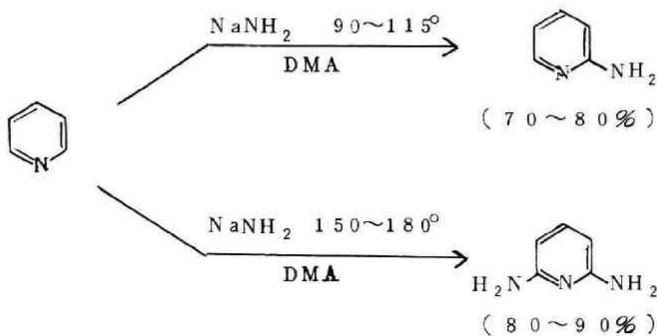
Bergstrom¹¹⁾ はquinolineを液体アンモニア中barium amideで処理することによって2-aminoquinolineを80%の収率で得たが、液体アンモニア中potassium nitrateの存在下にpotassium amideで処理することにより2-aminoquinoline(50%)と4-aminoquinoline(10%)を得ている。一般にquinolineおよびisoquinolineに対しての溶媒は液体アンモニアが使用されて高収率で2-aminoquinolineおよび1-aminoisoquinolineが得られているが^{4, 12)} pyridineに対してはわずか30%以下の収率でしか2-aminopyridineが得られず、tolueneを使用したときは50%¹³⁾

Chart 4



の収率で得られ、とくに dialkylaniline は pyridine およびその誘導体に対しては高収率で相当する aminopyridine を与えている。Schering¹⁴⁾ は dimethylaniline (以下 DMA とする) 中 sodium amide により $90 \sim 115^\circ$ で pyridine についての Chichibabin 反応を行なったところ $70 \sim 80\%$ の収率で 2-aminopyridine を得、 $150 \sim 180^\circ$

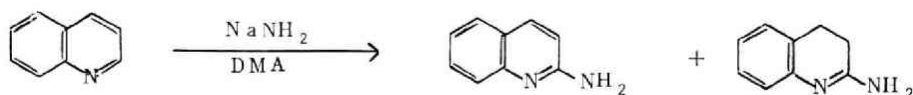
Chart 5



では 2,6-diaminopyridine を $80 \sim 90\%$ の収率で得た。この dialkylaniline の溶媒効果については未だ明確な結論は得られていない。しかもこの溶媒は他の heterocyclic base に対してはあまり応用されていない。ところが亀谷^{8a)}等は quinoline について dime-

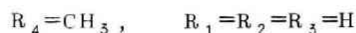
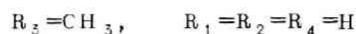
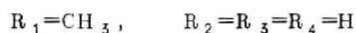
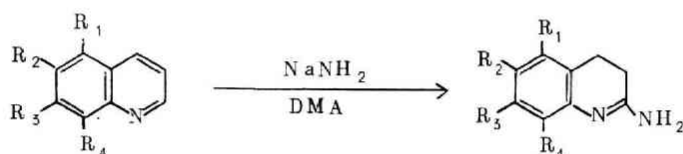
thylaniline 中 sodium amideにてChichibabin 反応を行なったところ2-aminoquinoline とともに従来のこの種の反応では認められなかった2-amino-3,4-dihydroquinoline を得たことを報告しており、このことが著者の研究の動機となった。

Chart 6



すなわち quinoline の benzene 核上に methyl 基を有する各種 quinoline 誘導体について dimethylaniline 中 sodium amide にて Chichibabin 反応に付したところ、5, 6, 7, 8-methylquinoline のいずれの場合においても相当する 2-amino-3,4-dihydroquinoline が得られた。^{102, 103, 104, 105} このことにより Chichibabin 反応の dimethylaniline 中における 2-amino-3,4-dihydroquinoline 誘導体の生成はある程度の一般性のある反応であることが確認されたことになり、Chichibabin 反応の反応機構についても寄与するところがあると考えられる。

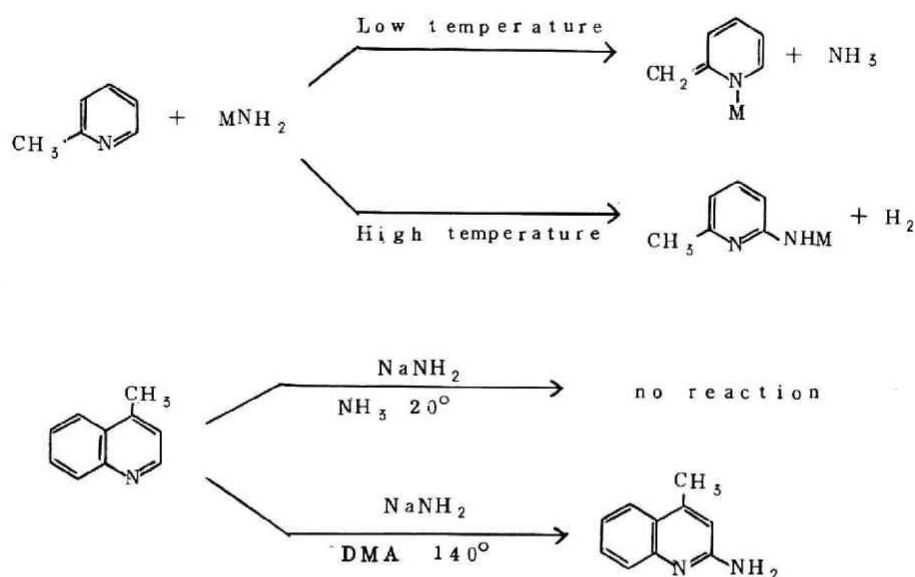
Chart 7



つぎに置換基のおよぼす効果については、もし2位あるいは4位に alkyl 基があるときは単に塩の形成に終るか、あるいは amino 基の導入に対してはかなり激しい条件が要求される。たとえば 2-alkylpyridine を液体アンモニア中 alkali amide で処理すると単に enamic salt を形成するのみでアミノ体は得られないが、¹⁵⁾ これを高沸点の溶媒中で行なうと 2-alkylamino pyridine が得られる。¹⁶⁾ これは quinoline についても同様であって 4-methylqui-

noline を液体アンモニア中 sodium amide にて 20° で反応させても反応は起こらず,¹⁸⁾ dimethylaniline 中 sodium amide にて 140° で反応したところ, はじめて 2-amino-4-methylquinoline を与えている。

Chart 8



amide, amino (aromatic), carboxyl, ethynyl, hydroxyl, imino, isonitroso group あるいは活性 methylene のような他の塩を形成するような基が分子内にあときは同じように, Chichibabin 反応を阻害する傾向があるといわれているが, Bergstrom¹²⁾ は quinoline-4-carboxylic acid および quinoline-2-carboxylic acid を液体アンモニア中 potassium amide と potassium nitrate で反応させたところ, それぞれ 2-aminoquinoline-4-carboxylic acid および 4-aminoquinoline-2-carboxylic acid をそれぞれ 70% および 81% の収率で得ている。

一方 quinoline からは同様条件下で 2-aminoquinoline を 50% の収率で得ており, 必ずしも上記のような置換基の効果は期待できないと思われる。またこれとは別に液体アンモニア中 potassium amide による反応では quinoline の 2 位に sulfonic acid あるいは methoxyl group があるときは amino 基と置換反応を起こして相当する 2-aminoqui-

noline を与えている。

Chart 9

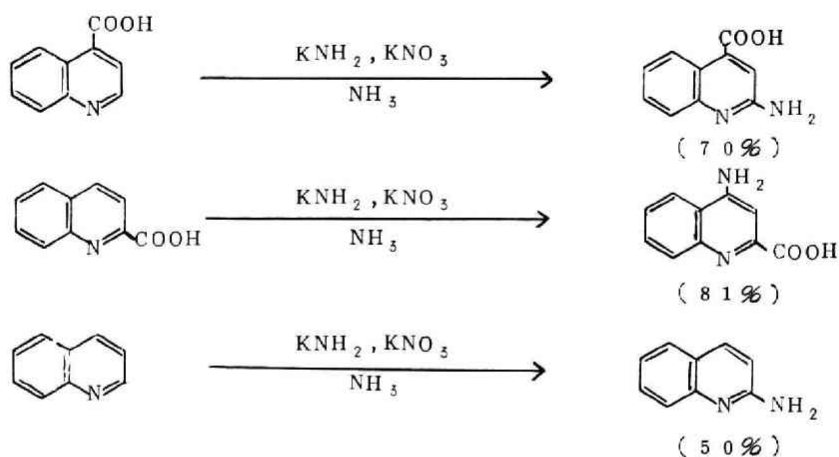
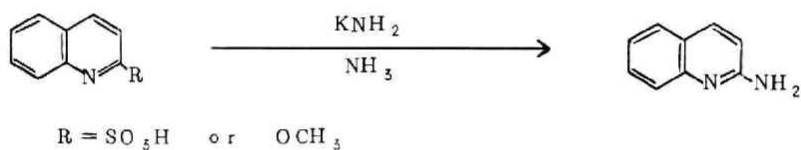


Chart 10



またdimethylaniline中sodium amideにより120°位下でpyridineのChichibabin反応を行なうと75%の収率で2-aminopyridineが得られ、4-aminopyridineはほとんど形成されないし、¹⁴⁾ また過剰のsodium amideの存在下dimethylaniline中¹⁴⁾ あるいは溶媒なしで¹⁹⁾ 170°で反応させると主生成体として2, 6-diaminopyridineが得られる。この際少量の4-aminopyridineは得られるが、2, 4-diaminopyridineは得られない。また大過剰のmetal amideの存在下高温にて反応させると2, 4, 6-triaminopyridineが得られる。¹⁴⁾

またChichibabin反応に際しては種々の副反応が伴うことが知られている。たとえば2-aminopyridineの合成中には副産物としてdipyridyl amineが単離され、²⁰⁾ quino-

xaline の場合には potassium amide により fluorubin を与えている。^{15,21)}

Chart 11

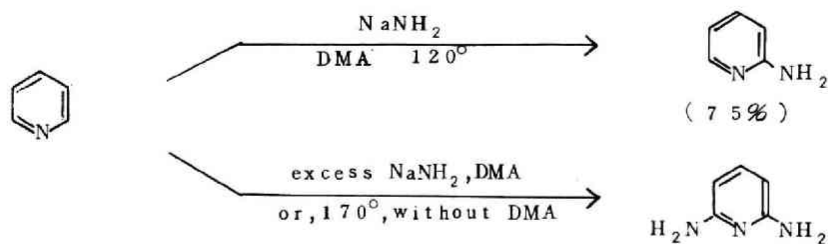
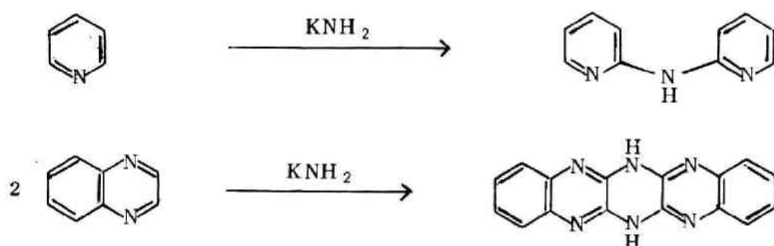
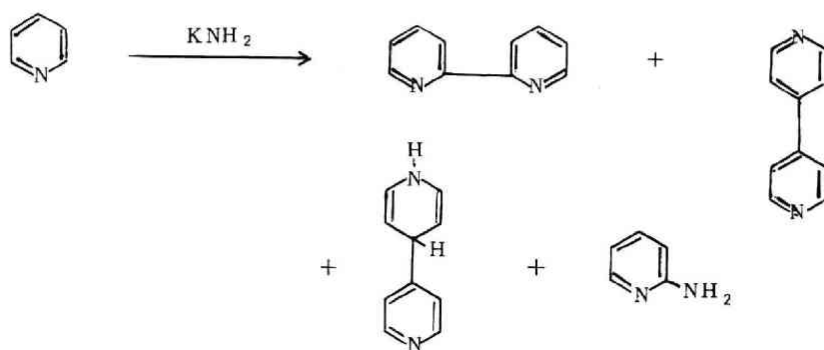


Chart 12



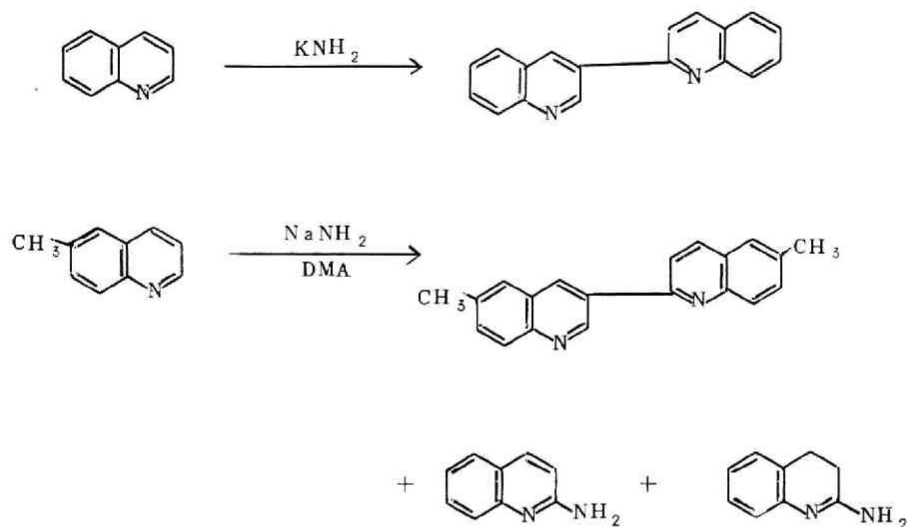
他の副反応としては coupling があり, aminopyridine の合成中には 2, 2'-bipyridyl, 4, 4'-bipyridyl および dihydro-4, 4'-bipyridyl が副産物と

Chart 13



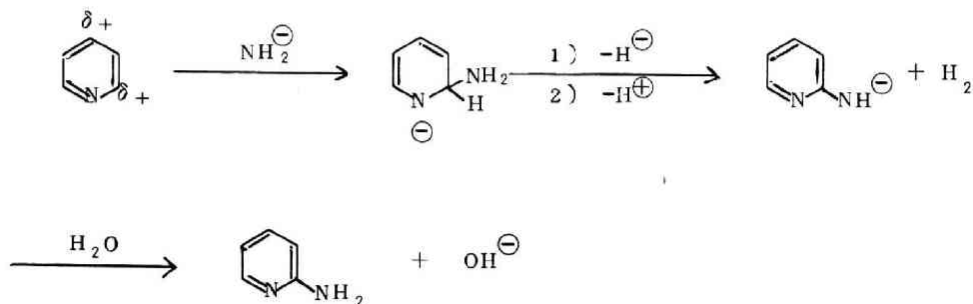
して得られ、^{13, 17, 22)} また 2-aminoquinoline の合成中には 2, 3'-biquinoline が得られる。著者は 6-methylquinoline の dimethyl aniline 溶媒中 sodium amide による Chichibabin 反応において約 30% の収率で 6, 6'-dimethyl-2, 3'-biquinoline を得ている。¹⁶³⁾

Chart 14



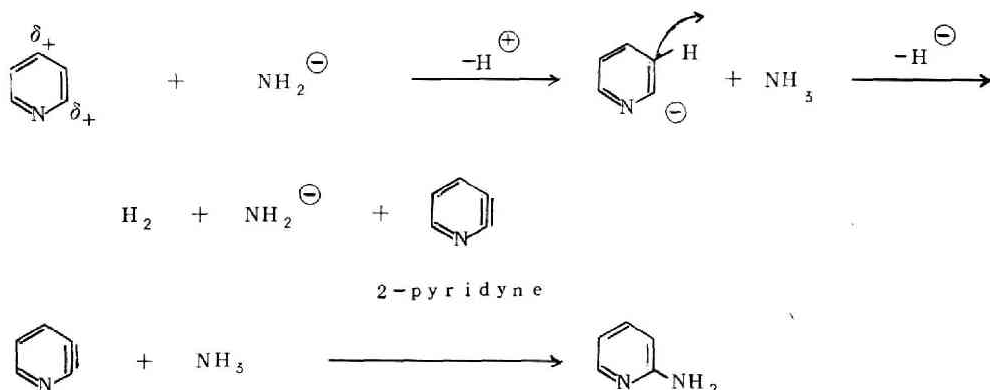
つぎに Chichibabin 反応の反応機構について考察したいと思う。Chichibabin 反応の機構として最初に提出されたのは Deasy²³⁾ によるものであって、pyridine の 2 位あるいは 4 位における amino 基による求核置換、続いて強塩基性の hydride ion による proton の引き抜きが起こり、これが水と反応して成炭体を与えるという機構であった。

Chart 15



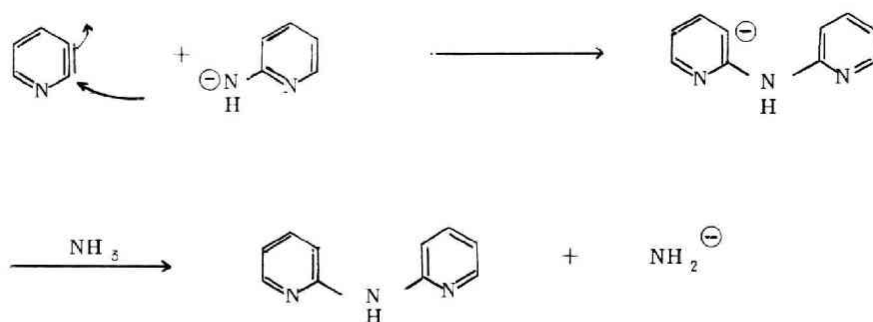
その後 Levitt および Levitt²⁴⁾ によって Deasy の機構では Levitt 等の観察したアンモニアの発生が説明されないため機構として適切でないとして次に示すような aryne 中間体を経る反応機構を提出した。すなわち最初の段階でアンモニアが形成され、次の段階で hydride ion

Chart 16



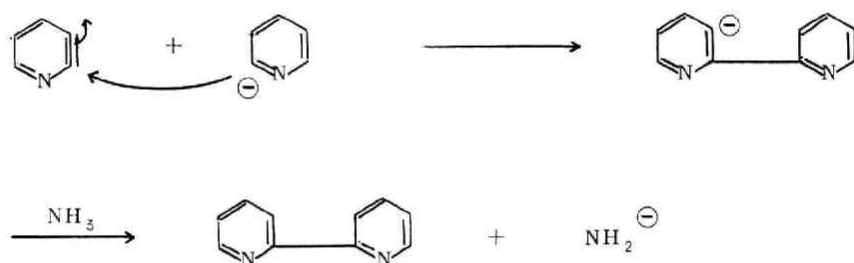
の脱離を起こして pyridyne が形成される。hydride ion は容易に脱離する group ではないが Chichibabin 反応の条件下においては脱離可能であるとしている。またこのことは、potassium amide により chlorobenzene から benzyne が形成されている事実²⁵⁾ およびこれと類似している halopyridine を sodium amide で処理することにより 3-pyridyne が形成されている事実^{26,27)} などからしても妥当な機構であり、さらに次のような事実も良く説明される。すなわち 2 位に置換基を有する pyridine を Chichibabin 反応に付すと 4-amino 体よりも優先的に 6-amino 体を与え、²⁸⁾ さらに 2, 6-位に置換基を有する場合、たとえば 2, 6-dimethylpyridine は 4-amino-2, 6-dimethylpyridine を与える。²⁹⁾ しかしながら 5-ethyl-2-methylpyridine よりも活性な 2 位にアミノ基が置換されて 2-amino-3-ethyl-6-methylpyridine を与えると期待されるが、実際は 4-amino 体が得られている。²⁹⁾ これは 5 位に ethyl 基があるため、5, 6 位間で pyridyne が形成しないで、3, 4 位で pyridyne が形成されて成体を与えたものと思われる。pyridine の Chichibabin 反応の際に副産物として 2, 2'-dipyridylamine が得られているが、³⁰⁾ この機構は pyridine の 2 位の hydride ion が 2-aminopyridine の anion によって置換されるという考えよりは、むしろ 2-pyridyne への 2-aminopyridine あるいはその anion の付加とする機構の方が妥当である。

Chart 18



さらにChichibabin 反応の主な副産物として2,2'-bipyridyl³⁰⁾ および4,4'-bipyridyl³¹⁾ があるが、この機構は2-および3-pyridyneへのpyridineおよびpyridide ionの付加によって良く説明される。

Chart 19

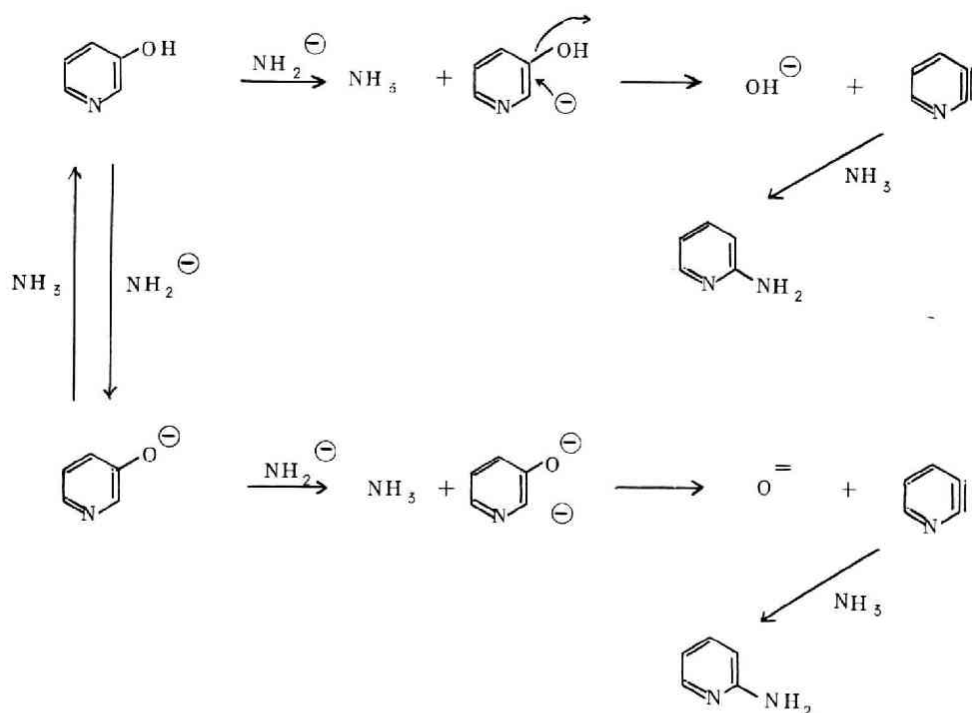


このaryne中間体に対する根拠として3-hydroxypyridineのChichibabin反応があり、もし彼らのpyridyne機構によれば成績体は2-aminopyridineであると推定して実験したところ、得られた成績体は2,6-diaminopyridineであった。このことはおそらく最初に6位にアミノ化が起り、続いて2位のprotonの引き抜き、3位のhydroxyl基の脱離によりpyridyne中間体を経て成績体を与えたものと解釈してChart 20の様な式を提出した。

しかしBarrett³²⁾は今までの文献の記載から考えて2,3-あるいは3,4-pyridyne 機構は不可能であるということを報告した。その理由として次の4つの事実をあげている。

(i) 3位に置換基を有するpyridineの場合にはほとんどが優先的に2位でアミノ化が起っている。たとえば3-methylpyridine³³⁾, nicotineおよびその関連化合物,³⁴⁾ nicotinamide³⁵⁾ はすべて2位にアミノ化が起っている。

Chart 20



(iii) Levitt²⁴⁾等の報告によれば5-ethyl-2-methylpyridineへのChichibabin反応によって得られたのは4-amino-5-ethyl-2-methylpyridineであるとしているが、文献²⁹⁾記載の融点は48~48.5°あるいは51°と記載されているのに、実際の4-amino-5-ethyl-2-methylpyridineの融点は88.3~88.5°³⁶⁾である。

(iii) 3,4-dihydroxypyridineのChichibabin反応では2-amino-3,4-dihydroxypyridineが得られているので³⁷⁾、3-hydroxypyridine²⁴⁾の例に基づいた議論は無意味である。

(iv) Levitt等の提出した機構ではisoquinolineから1-aminoisoquinolineの生成³⁴⁾が説明されない。

のちにChilds³⁸⁾等により5-ethyl-2-methylpyridineのChichibabin反応によって得られる生成体は6-amino-5-ethyl-2-methylquinolineであることが解明されたのでこの点に関するLevitt等の記載は誤っていたことになる。

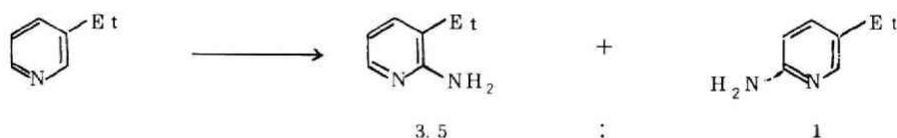
さらにLevitt等の提出しているpyridyne中間体を経る機構では電子密度がむしろ3位の方が小さくなり、アミノ化は3位に起こるはずであると思われるが、この点に関しては後述するようにJones³⁹⁾等がさらに検討を加えているが、その前にAbramovitch⁴⁶⁾等の提出したaddi-

tion-elimination mechanismを支持するデータについて記述する。

すなわちAbramovitchはpyridine-3Dとpyridineの混合物をsodium amideと共に加熱し未反応のpyridine-pyridine-3D混合物のisotopic compositionを検討したところ出発物質のそれと同じであった。このことはaddition-elimination mechanismを支持し、3位からのhydride ionの脱離を律速段階とする2,3-pyridyne中間体を含む機構は除外される。つぎに3-picolineを沸騰toluene中sodium amideと処理すると9:1の割合で2-amino-3-picolineと6-amino-3-picolineの混合物を与え、3-picoline-2Dについても実験誤差内で同じ割合の成績体を与えた。このことはアミノ基の付加の段階が律速段階であることを示している。

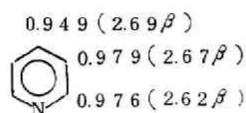
さらに伴⁴¹⁾等は3-ethylpyridineへのChichibabin反応により2-amino-3-ethylpyridineと6-amino-3-ethylpyridineを3.5:1の割合で得ているが、このことはLevitt等によって提出された機構と一致しない事実であると報告している。

Chart 21



しかしながらこれまで若干の研究者はChichibabin反応の機構をsigma complex中間体を経るものとして報告しており⁴²⁾ 分子軌道法によって得られたpyridineの電子密度および局在化エネルギー⁴³⁾は次のような結果になり、これによると求核反応に対して最も活性な位置は4位となり、従ってChichibabin反応も4-amino体が主として得られるはずであり、このことは実験事実と一致しないため、その後種々検討された。^{44,45)}

Chart 22



次にbenzyne中間体に対するSimmons⁴⁶⁾の報告に準じてaryne中間体について考察したいと思う。benzyneの構造は次の3つの式の共鳴状態であるといわれているが、それらの構造の安定性について次のような考察をしている。Chart 24において(1)はbenzeneのphenyl radical(A)へ解離する段階であり、このときに必要なエネルギーが W_0 で、(2)はortho-hydrogen atomが解離して互に相互作用していない仮説的なdiradical(B)になる段階でこのとき

Chart 23

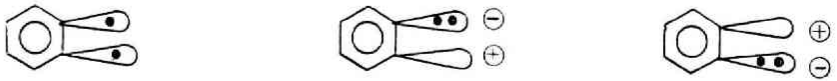
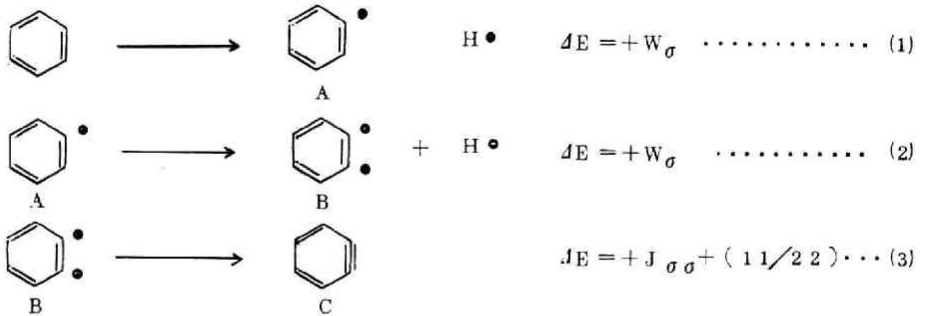


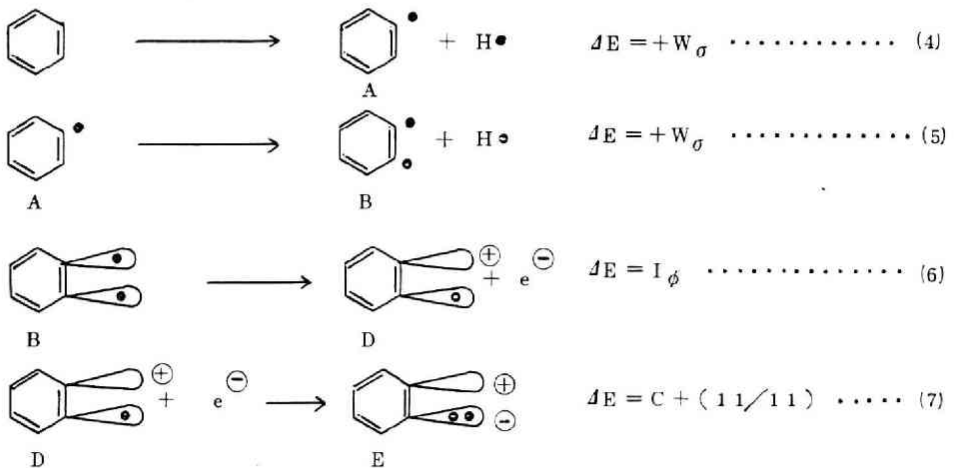
Chart 24



に必要なエネルギーは近似的に W_{σ} で, (3)はdiradical (B)が相互作用して, benzyne (C)になる段階で, このときに2つの sp^2 軌道間の exchange interactionとして $J_{\sigma\sigma}$ および two center coulomb repulsion integralとして $(11/22)$ をそれぞれ仮定する。

またChart 25においては(4)および(5)は前のChart 24の場合と同じであるが, (6)は相互作用していない電子のうちの一つがイオン化する段階で, このときのエネルギー変化は phenyl radical のイオン化potential I_{ϕ} と近似的に等しいとし, (7)は電子がDにもどって dipolar

Chart 25



な形であるEになる段階で, このときは反対の charge が 1.39 \AA にあるときの静電的な coulomb energy だけ減少する。またこの段階では1つの軌道に2つの電子が存在することにな

るから結局 one center coulomb repulsion integral (11/11) だけ増加することになる。

以上の仮定のもとに構造Bと構造Eとの間のエネルギーを比較するためにその差をとって結局次の式が得られる。(8)式において (11/11) は近似的に +1 0.5 e.v.^{47,48)} Cは 1.3 9 Å では -1 0.8

$$\Delta E = E_E - E_B = I_\phi + C + (11/11) \quad \dots\dots\dots (8)$$

e.v., I_ϕ は近似的に +1 1.2 e.v.⁴⁸⁾ とし、これらの値を(8)式に代入すると $\Delta E = E_E - E_B = +1 0.9$ e.v. という値が得られ、結局構造Eは構造Bよりも不安定であるという結論になる。

さらにもし(B)において電子間に相互作用があつて、(3)式のような benzyne 構造を持ったとすると、同様にして、EとCのエネルギー差は次のように記される。

$$\Delta E = E_E - E_C = I_\phi + C + (11/11) - (11/22) - J_{\sigma\sigma} \quad \dots\dots\dots (9)$$

(9)式において exchange integral である J_{bond} は大体 S_{bond}^2 に比例することが知られている。ここでSは重なり積分である。ethyleneにおける π -bondに対しては $S_\pi, \pi = +0.250$ であり、従つて $J_\pi, \pi \sim 0.063$ となり、benzyneにおいてはMullikenの方法⁴⁹⁾に従つて $S_{\sigma\sigma} = 0.125$ であり、従つて $J_{\sigma\sigma} \sim 0.016$ となる。ここで実際のethyleneの exchange integral は -3.2 であるので簡単な比例計算によつてbenzyne の実際の $J_{\sigma\sigma}$ は 0.8 e.v. であると計算される。一方 two center coulomb repulsion integral (11/22) は 1.3 9 Å では +7.3 e.v. の値を持つ⁴⁷⁾ ので、以上の値を式(9)に代入すると、次のようになる。

$$\Delta E = E_E - E_C = +4.0 - J_{\sigma\sigma} = +4.8 \text{ e.v.}$$

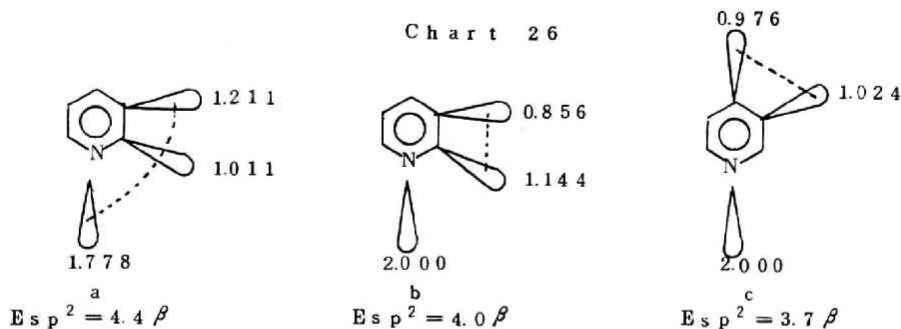
以上のことよりもしbenzyne がゆがめられた形になると重なり積名は増加するので、 $J_{\sigma\sigma}$ はより大きな負の値を持つようになるため、イオンのな構造はますます不安定になってくる。

しかしながらbenzyneのDiels - Alder反応⁵⁰⁾ homopolymerization⁵¹⁾ および水素引き抜き反応等に対する高度な反応性はかなり strain のかかった高いエネルギーを持つ構造を示唆しているとも考えられる。

以上の性質からしてpyridyne中間体も求核試薬に対して非常に活性であることが期待され⁵²⁾ Chichibabin 反応において前述したような種々の副産物の生成を考えると、このpyridyne中間体の存在がかなり強くなると思われる。ところがLevitt等の報告している形のpyridyneであると、成炭体が3-amino体であると期待され、これは実験事実と一致しなくなつて来る。

Jones⁵⁹⁾等は窒素の lone pair の関与したpyridyne中間体を提出した。すなわち2, 3-dehydropyridineにおいて、炭素の Sp^2 軌道と窒素の lone pair を含む Sp^2 軌道

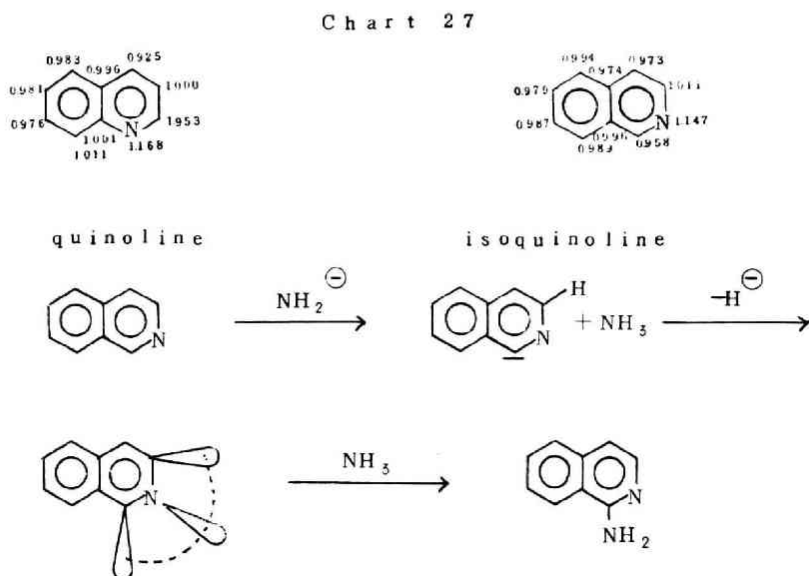
とは同一平面にあり，非局在化された分子軌道においてはこれら3つの Sp^2 軌道が互に相互作用している。このことを考慮して計算した結果，pyridyne- Sp^2 systemのうちに最も電子密度が小さいのは窒素原子に隣接する位置になった。このことにより従来の pyridyne 中間体の mechanism の欠点であった一つは解決されたと考えられる。すなわち pyridine への Chichi-



babin 反応においては 2-aminopyridine が 75~85% で主生成体として得られていること⁵³⁾も中間体 a を考えることにより説明がなされた。

また quinoline の場合も pyridine と同様であって 4 位が最も電子密度が小さいのに実際にはアミノ化は 2 位に起こっている。しかし quinoline の場合は少量の 4-aminoquinoline の生成が報告されている。¹¹⁾ pyridine の場合と比べて比較的容易に 4-amino 体が得られるというのは，benzenoid ring が融合しているために 4 位の局在化エネルギーが減少しているためである。⁵⁴⁾

一方 isoquinoline のアミノ化はほとんど 1-aminoisoquinoline を与えているが，このことは sigma complex および aryne 中間体の両方から期待されることである。中間に形



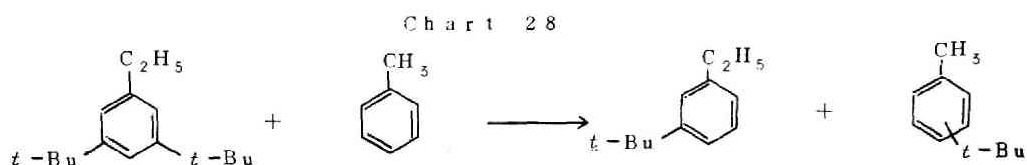
成されると思われる aryne は 1, 3-dehydroisoquinoline である。というのは最も acidic なのは 1 位であり、従って 1 位の proton は最も脱離しやすいし、また最も電子密度の高い位置は 3 位であって hydride ion を出しやすいからである。

しかしながら Abramovitch⁵⁵⁾ も指摘しているように 5-ethyl-2-methylpyridine および 2-methyl-5-n-propylpyridine への Chichibabin 反応ではアミノ化は 6 位に起こっていることや Abramovitch⁴⁰⁾ 等の報告している事実と反することによりこの Jones 等の見解は Chichibabin 反応を説明する一般的な機構としてはまだまだ無理があるように思われる。しかし aryne 中間体以外の機構では Levitt²⁴⁾ 等の報告している 3-hydroxypyridine から 2, 6-diaminopyridine の生成の説明は不可能であることなどから現在のところまだ決定的な機構はわかっていない。

以上 Chichibabin 反応についてその合成化学における有用性、反応の限界、さらに反応機構の問題点等について種々検討して来た。しかしまだまだ未解決の点が多く、今後の研究が待たれている。

次に Friedel-Crafts 反応を用いて 2 位に置換基を有する quinoline 誘導体の合成を検討したところ、benzene 核上の alkyl 基の転位が認められたので以下にその間の考察について記したいと思う。

Friedel-Crafts 反応中における alkyl 基の転位の例はこれまでも多く報告され、その機構についても多くの議論がなされて来た。xylene の isomerization の説明のために alkyl shift mechanism が提出され^{56, 57, 58)} また Allen は⁵⁹⁾ *t*-butyltoluene の isomerization の説明に際して alkyl transfer mechanism について報告しているので、Allen 等の報告している mechanism について考察したいと思う。彼らは *t*-butyl aromatic 化合物は alkylation-dealkylation mechanism によって異性化を起こしているとし、その根拠として次の様に述べている。すなわち酸性条件下においては容易に *t*-butyl 基が脱離する。たとえば *t*-butylbenzene⁶⁰⁾ および methyl pentamethyl-ethyl ketone⁶¹⁾ からの脱離、さらに Schlatter⁶²⁾ によって 3, 5-di-*t*-butyl-1-ethylbenzene の toluene 中 hydrogen fluoride による反応で 90% 以上の収率で 3-*t*-butyl-1-ethylbenzene が得られており、これは 3, 5-di-*t*-butyl-1-ethylbenzene から toluene への *t*-butyl group の transfer であると考えられる。また 4-*t*-butyltoluene が異性化しないような穏やかな条件下において 4-*t*-butyltoluene から *o*-xylene への *t*-butyl group の transfer が可能であることをそれぞれの成順体の経時変化で Table I に示されている。さらに 4-*t*-butyltoluene 自身が alkyl 化されることはない⁶³⁾ ので 4-*t*-butyltoluene それ自身の分



子間異性化は起こらないが aluminum chloride と HCl で処理したときの成績体の経時変化を Table II に示している。

Table I

Products (wt %)

Time (minutes)	Toluene	3,4-Dimethyl- <i>t</i> -butylbenzene	3- <i>t</i> -Butyl- toluene
3	0.73	2.3	
20	3.4	6.9	
45	5.8	11.5	0.12
180	8.5	18.6	0.32

Table II

Products (wt %)

Time (minutes)	<i>t</i> -Butylchloride	3- <i>t</i> -Butyltoluene
1	0.25	
5	0.25	trace
15	0.5	0.3
45	0.5	0.3
90	1.1	1.5

Table II より 4-*t*-butyltoluene はそれ自身が異性化するよりも容易に *t*-butylchloride を生成することがわかる。つぎに異性化の機構については toluene 中 aluminum chloride による alkyltoluene の異性化は hydrogen chloride により促進されるということはすでに報告されているが、⁶⁴⁾ さらに xylene、⁶⁵⁾ ethyltoluene ⁶⁶⁾ および

cymene⁶⁷⁾ の平衡恒数を比較すると次のようになる。

Chart 29

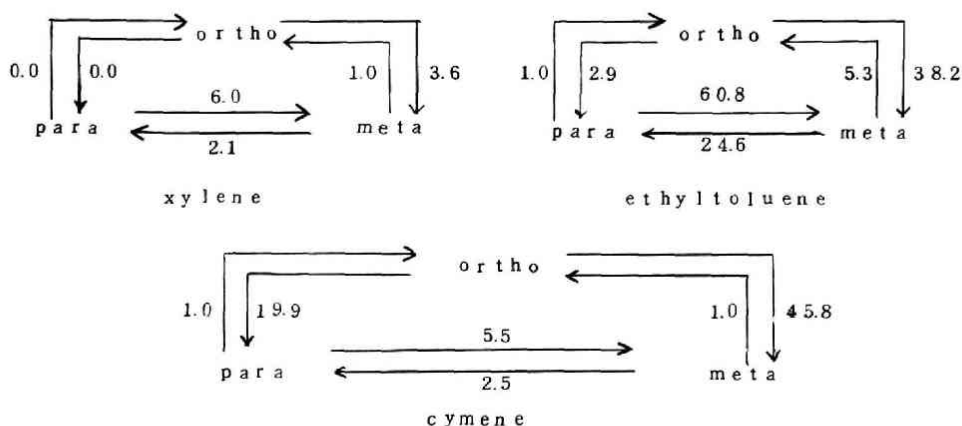


Chart 29 よりもし alkyltoluene の異性化が徹底的に alkylation-dealkylation で進行するのなら nucleophilic displacement mechanism は $k_{op}/k_{om} > 0.5$ (k_{op} = *ortho* - *para* 間の平衡恒数, k_{om} = *ortho* - *meta* 間の平衡恒数) であることを必要とする。というのは toluene の *para* 位は電子密度が大きいので他の二つの *meta* 位より求核性は強いからである。xylene の異性化で $k_{op}/k_{om} = 0$ であるということはどの異性化も分子間ではないということであり, ethyltoluene で $k_{op}/k_{om} = 0.08$ であるということは異性化のうちの 18% は分子間であることを示し, さらに cymene の $k_{op}/k_{om} = 0.43$ はその反応の 86% は分子間的に進行しているであろうということを示している。各種 alkyltoluene に対する分子間による機構の割合と分子内の機構による割合とを Table III に示す。

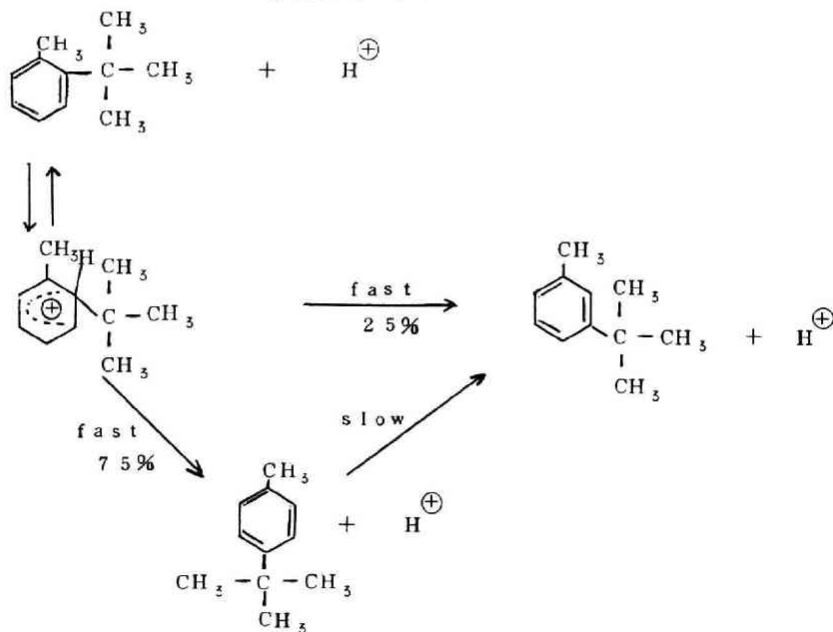
Table III

Alkyltoluene	Intra(%)	Inter(%)
Xylene	100	0
Ethyltoluene	>84	<16
<i>i</i> -Propyltoluene	>14	<86
<i>t</i> -Butyltoluene	0	100

Dewar⁶⁸⁾ 等は toluene の *ortho* 位と *para* 位の間の alkyl group の transfer は非局在化した形の π -complex を経て分子内的に進行していると考えているが, Allen 等はつ

ぎの二つの理由からして alkylation-dealkylation mechanism の方が良いとしている。すなわち、1) *t*-butyltoluene が alkylation-dealkylation mechanism で異性化していること；2) toluene を使用しないで xylene を異性化したとき、xylene が異性化の速度と同じ速度で disproportionation を起こしたこと等の理由のためである。後に Olah は種々の alkylbenzene の異性化に対する研究をして以下に述べるような見解を明らかにした。すなわち *t*-butyltoluene の aluminum chloride による異性化において⁶⁹⁾ 2-*t*-butyltoluene は反応後 15 分にして消失し、3-*t*-butyltoluene が 25%, 4-*t*-butyltoluene が 75% 生成し、さらに 71 時間後には 3-*t*-butyltoluene が 63%, 4-*t*-butyltoluene が 37% となったことより、もし Allen の言う alkylation-dealkylation process であるとする alkylation される aromatic 化合物は低濃度にしか存在していないため反応は非常に遅いと期待されるが、実際には上述のように速やかに起こっている。このことは *t*-butyl group が aromatic ring から完全には離れないで π -type の interaction を持ったまま反応していると考えられる。また反応の初期の段階においてすでにかかなりの量の 3-*t*-butyltoluene が生成していることにより 1, 2-shift mechanism もかなり寄与していると考えられる。

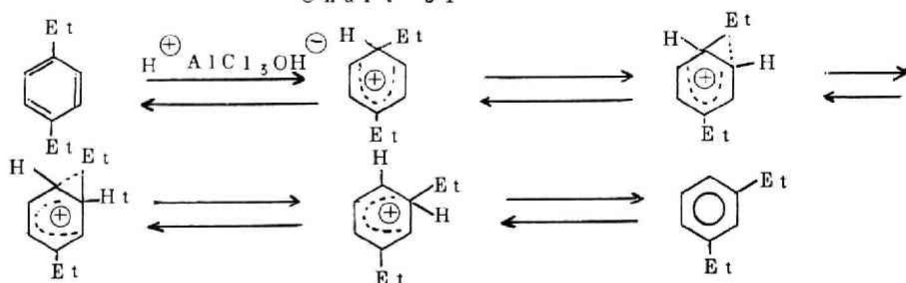
Chart 30



また diethylbenzene の異性化においては⁷⁰⁾ toluene 溶液中において *ortho*-*para* 異性化の速度恒数は *para*-*ortho* 異性化の速度恒数と同じく零である。このことは xylene の異性化はほとんど 1, 2-shift を経て進行していることを示している。これは

Brown⁷¹⁾等によっても示された。さらに彼等は⁷⁰⁾もし異性化が優先的に1, 2-shiftで進行しているなら別のaromatic化合物を加えても単に希釈溶媒としてしか作用せず速度を減少するのみであるが、もし分子間であるならtrans alkylationもかなりおこり、従って反応速度は増大するであろうと推定した。benzeneのないとき1, 2-diethylbenzeneは3時間で平衡に達したのに比してbenzeneがあるときは20時間を要した。従ってこの場合benzeneは単に希釈溶媒としてしか作用していなかったことになり、さらにbenzene存在下で0°で1, 2-diethylbenzeneを反応せしめたところ30分後1, 2-diethylbenzeneは70%に減少し22%の1, 3-diethylbenzeneが出現したが、1, 4-diethylbenzeneは生成していなかった。これらのことよりdiethylbenzeneに対する異性化の式は次のように書かれる。

Chart 31



さらに1, 2-diisopropylbenzeneの異性化の際にも⁷²⁾1, 4-diisopropylbenzene が出る前から1, 3-diisopropylbenzene が生成していることによりやはり1, 2-shiftの可能性が強いとしている。またdi-*t*-butylbenzeneの異性化⁷³⁾の際にも次の様な平衡式を提出している。

Chart 32

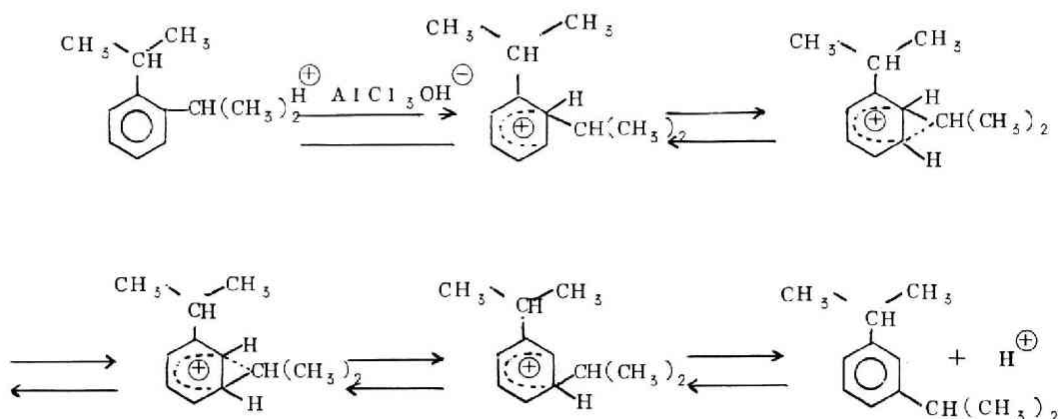
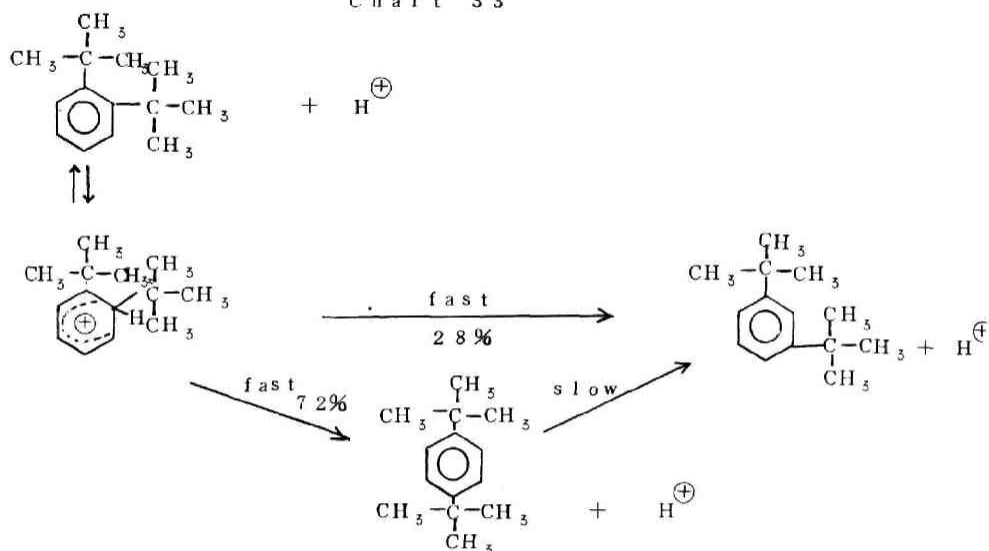
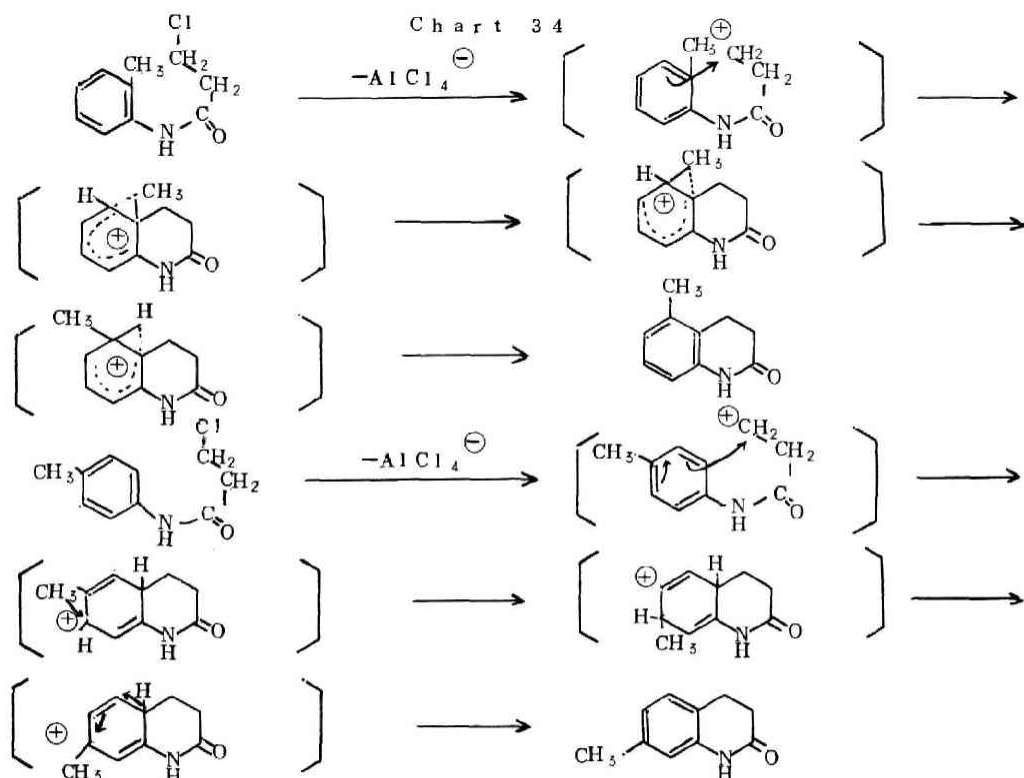


Chart 33



著者は2-および4-(β -chloropropionylamino)-tolueneへのFriedel-Crafts反応の際に、前者からは3,4-dihydro-5-methylcarbostyrylと3,4-dihydro-8-methylcarbostyrylを得、後者からは、3,4-dihydro-7-methylcarbostyrylを得た。^{102, 104)}これはいずれの場合においてもbenzene環上のmethyl基が転位していることを示すものであり、その機構を次のように考察した。

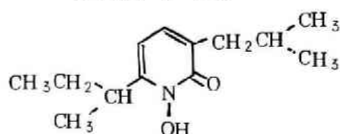
Chart 34



このようにFriedel-Crafts反応の際には, methyl 基が転位するという知見を得るとともに, そのquinoline 骨格合成の試みを検討したが, さらに従来はほとんど検討されていなかったhydroxamic acidを使用してのquinoline 骨格の合成を検討したのでその間の考察についてつぎに記述する。

Cyclic hydroxamic acidはFriedländerとOstermeier^{74,75,76)}によって1881年にすでに合成されていたが, ほとんどこの種の化合物には注意が払われなかった。しかしaspergillic acidがcyclic hydroxamic acidであることがDutcherとWitersteiner⁷⁷⁾によって報告されていらい, このcyclic hydroxamic acidに関しての研

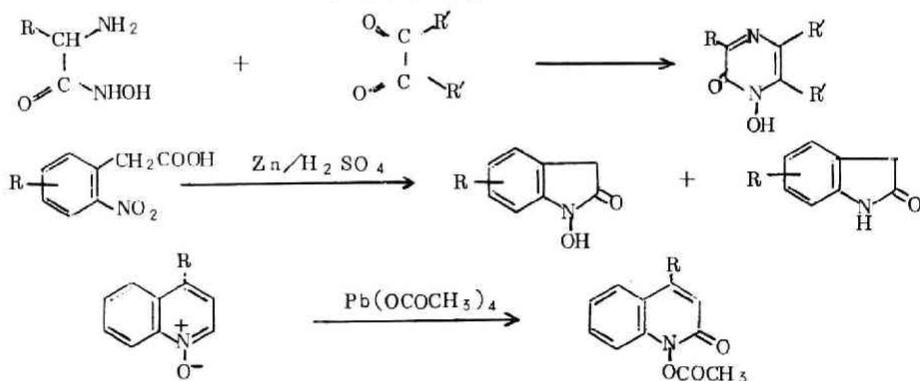
Chart 35



aspergillic acid

究が盛んになった。その合成法も種々検討されて一般的合成法も多く報告されるようになった。^{78,79,80,81)}

Chart 36



またその反応性についても種々検討されており, たとえば熱に対してはほとんどのhydroxamic acidは相当するlactamに分解される。^{82,83,84)}

さらに酸あるいは塩基に対する反応性については, ほとんどのhydroxamic acidは熱希酸, 塩基に対して安定であり, 通常の塩基触媒によるLossen転位は行なわれない。しかしながらDi MaioとTardella^{85,86)}はある種のalicyclic hydroxamic acidは175~195°でpolyphosphoric acidと処理するとCO, CO₂あるいはH₂Oの脱離を起こして種々の成積積体を与えることを報告している。このようにhydroxamic acidの合成面への応用はほとんどなされておらず, 単にその反応性の検討のみであり, 比較的容易にhydroxamic acidが得られるようになった現在, その合成面への応用が待たれていた。

Chart 37

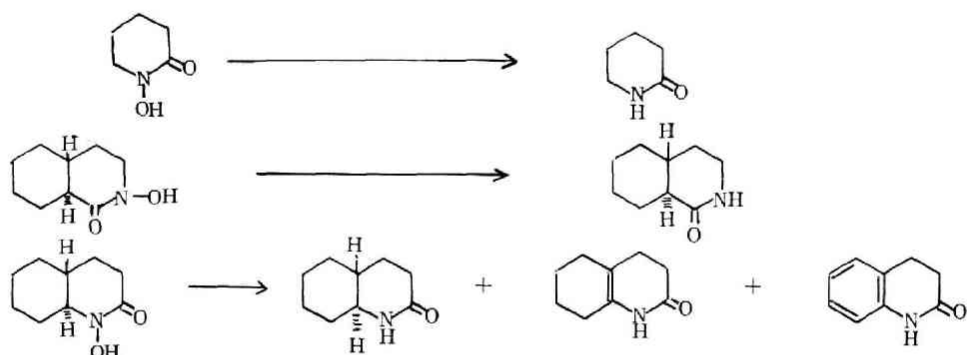
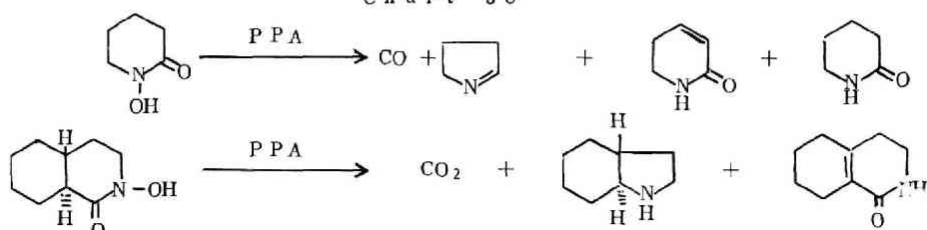
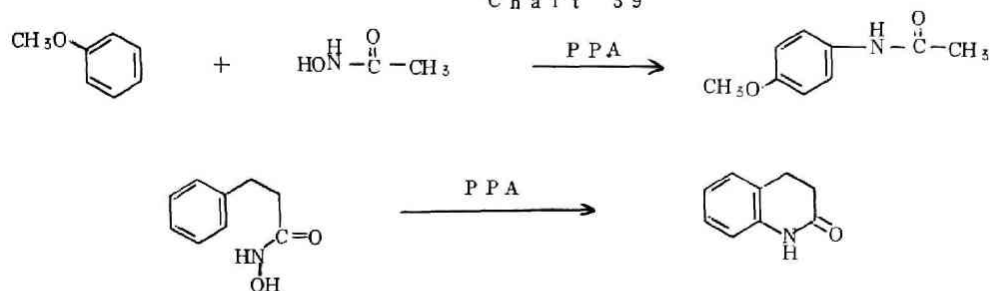


Chart 38



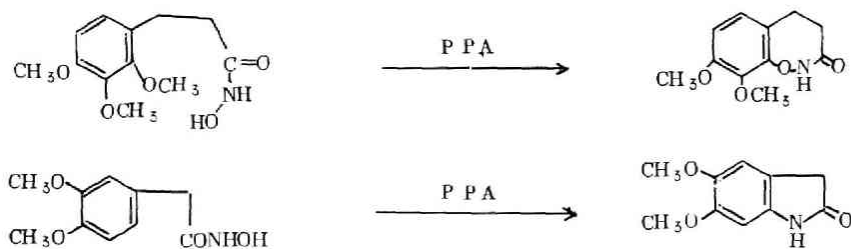
最近 Wassmundt 等⁸⁷⁾ は hydroxamic acid と芳香族化合物とを混合して熱時 polyphosphoric acid で処理したところ芳香族化合物の arylamide 誘導体を得たと報告している。すなわち acetohydroxamic acid と anisole から *p*-acetamide を得、また hydrocinnamohydroxamic acid からは 3,4-dihydrocarbostyrl を得ている。

Chart 39



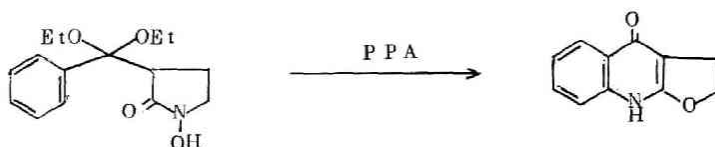
そこで著者は hydroxamic acid を利用して quinoline 骨格並びに oxindole の合成を検討したところ、新しい furanoquinoline 骨格の合成法の開拓に成功したので¹⁰⁶⁾その間のことについて記述する。すなわち 3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic acid および 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetohydroxamic acid を熱時 polyphosphoric acid で処理したところ前者からは予期に反して 4,5-dihydro-3-oxo-[2H]-1,2-benzoxazepine を得、後者からは 5,6-dimethoxyoxindole が得られた。次に本反応の応用として 3-(α -diethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetra

Chart 40



hydro-1-hydroxy-2-ketopyrroleについても同様条件下 polyphosphoric acid と処理したところ 2,3,4,9-tetrahydro-4-oxo-furo[2,3-b]quinoline が得られた。このことによって hydroxamic acid の合成化学への応用の可能性がさらに広げられたものと考えられる。

Chart 41

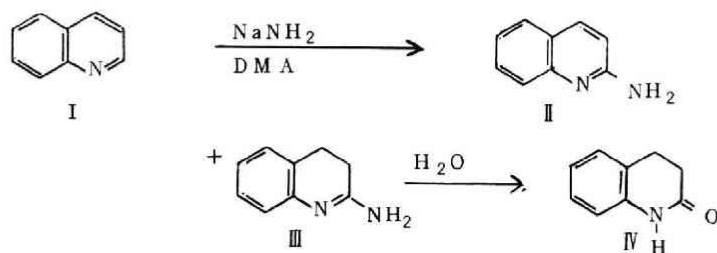


本研究に際し終始御指導，御鞭撻を賜った東北大学教授亀谷哲治先生に謹んで感謝致します。さらに本研究に御指導協力下さった高野誠一助教授，福本圭一郎博士はじめ東北大学医学部薬学科薬品製造学教室の諸氏，赤外吸収スペクトル，元素分析，核磁気共鳴スペクトル，質量スペクトルの測定の労をとられた東北大学医学部薬学科中央分析室ならびに東北大学理学部化学科の諸氏に御礼申し上げます。

第1章 Quinoline および 2-Deuterioquinoline の Chichibabin 反応

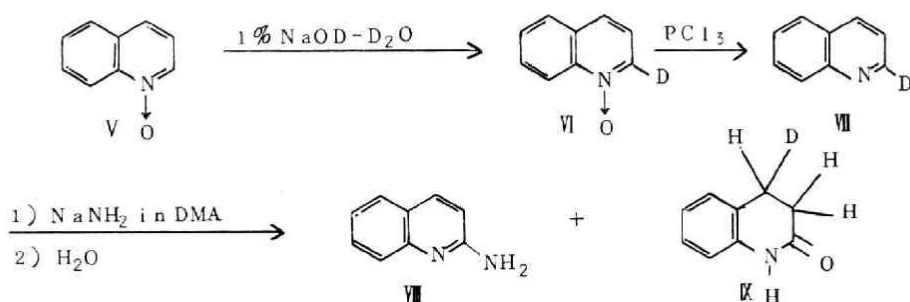
すでに総論において記したように dialkylaniline は pyridine およびその誘導体の Chichibabin 反応においてはかなり有効な溶媒であることが知られているが他の heterocyclic base に対してはあまり研究されておらず、わずかに亀谷等⁸⁸⁾による quinoline (I) への dimethylaniline (以下 DMA とする) 中の Chichibabin 反応がある位である。亀谷等は本反応において予期した化合物である 2-aminoquinoline (II) と共に従来の Chichibabin 反応では知られていなかった形の成積体である 2-amino-3,4-dihydroquinoline (III) を得、さらに化合物 III を加水分解に付して、3,4-dihydrocarbostyryl (IV) を得ている。著者は本反応を DMA の pyridine への Chichibabin 反応におよぼす特殊な溶媒効果とあわせて興味ある事実と考え、本反応について検討した。すなわち DMA 中 sodium amide と quinoline を $120 \sim 130^\circ$ にて 3 時間加熱攪拌したところ mp $135 \sim 136^\circ$ の無色・プリズム状晶として 2-amino-3,4-dihydroquinoline が収率 24.3% で得られた。本物質は元素分析および IR スペクトルにより確認し、その NMR スペクトルにおいては、 $7.0 \sim 7.8\tau$ に $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ にもとづく peak が multiplet として認められ、 4.5τ にアミノ基に基づく proton の peak が broad singlet として認められることより確認した。つぎに本物質を回収した後の母液を減圧蒸留に付すことにより bp $05 \ 250^\circ$ の昇華性物質が 7.5% の収率で得られ、この物質は水から再結晶して mp $127 \sim 128^\circ$ の無色鱗片状晶として得、標品との混融および IR スペクトルの比較により 2-aminoquinoline であることを確認した。さらに前に得られた 2-amino-3,4-dihydroquinoline は加水分解に付すことにより、mp $162 \sim 163^\circ$ の無色プリズム状晶を与えた。本物質は元素分析により確認し、さらにその IR スペクトルにおいては 1680 cm^{-1} にアミドの $\text{C}=\text{O}$ にもとづく peak が存在し、標品との混融および IR スペクトルの比較により 3,4-dihydrocarbostyryl であることを確認した。

Chart 42



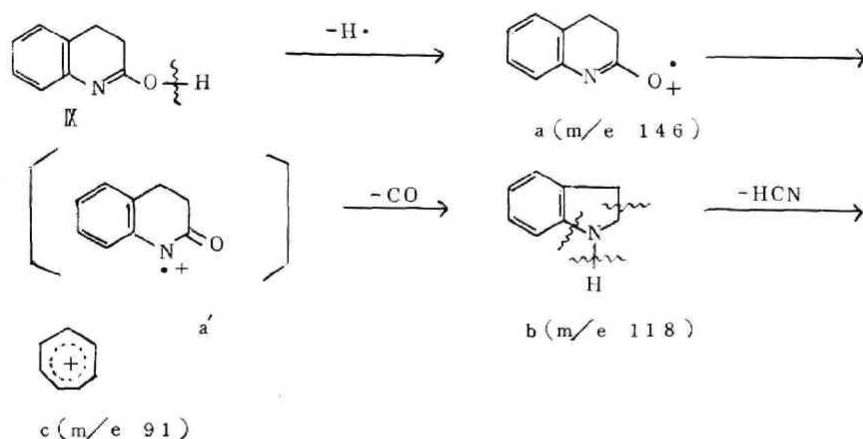
つぎにquinolineの2位を重水素で置換しておいてChichibabin反応を試みた。まず川添⁹⁶⁾等の方法に従つてquinoline N-oxide (V)と1% NaOD-D₂Oとを封管中100°にて1時間加熱することにより2-deuterioquinoline N-oxide (VI)を得、VIをphosphorus trichlorideにより脱酸素することにより2-deuterioquinoline (VII)を得た。VIIのNMRスペクトルにおいては1.12τに存在していたquinolineの2位のprotonのsignalがほとんど消失していることによりquinolineの2位に重水素が置換されていることは明らかであるが、quinolineのNMRスペクトルにおいては2位のprotonは他のprotonのsignalとは明らかに区別されるほど低磁場に現われているので2位についてははっきりわかるが、他のprotonのsignalは互に重なり合って帰属は困難であった。そこで他の位置に重水素が入っていないことを確かめるとともに2位の重水素置換の割合を求めるためVIIのmassスペクトルを測定したところm/e 130に91.99%の正味のisotope abundanceが認められ、その他のpeakにはisotope abundanceが認められなかった。⁹⁷⁾ このmassおよびNMRスペクトルによりVIIにおいては2位にだけ91.99%の割合で重水素が置換されていることが確認された。つぎにここで得られたVIIについてDMA溶液中でsodium amideによりChichibabin反応に付した後加水分解して成體体の分離精製を試みたところ2-aminoquinoline (VIII)と4-deuterio-3-hydrocarbostyryl (IX)を得た。前者(VIII)は標品との混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致し、さらにそのmassスペクトルにおいては重水素置換の事実は認められなかった。後者(IX)のmassスペクトルにおいてはmolecular ionはm/e 147に存在するがそのbase ion peakはm/e 146に現われており、enol formからのhydrogenのlossによるものと考えられ、つぎにion aから一酸化炭素のlossによりion b (m/e 118)が得られ、ion bはさらにhydrogen cyanideのlossによりion c (m/e 91)へと分解したと考えられる。このmassスペクトルにおいて重水素の存在をそれぞれone mass shiftによって確認し、その割合を計算⁹⁷⁾したところ

Chart 43



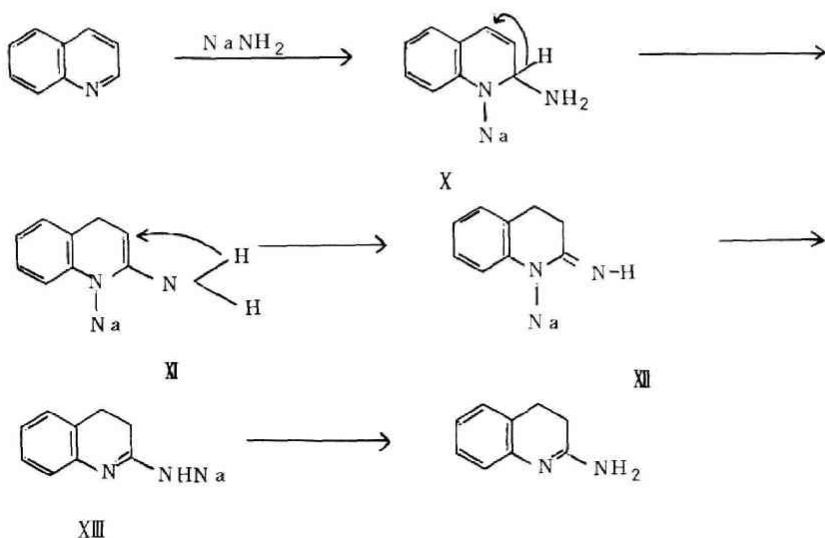
fragment a には24.2%, bには20.1%, cには14.5%の割合で重水素が含まれていることが明らかとなった。これらの事実はⅨにおいては4位の水素のうち1ヶが重水素によって一部置換されていることを示している。これはChichibabin反応中に2位の重水素が4位にshiftしたと考えられ、従って2-amino-3,4-dihydroquinolineの生成機構として次の様に

Chart 44



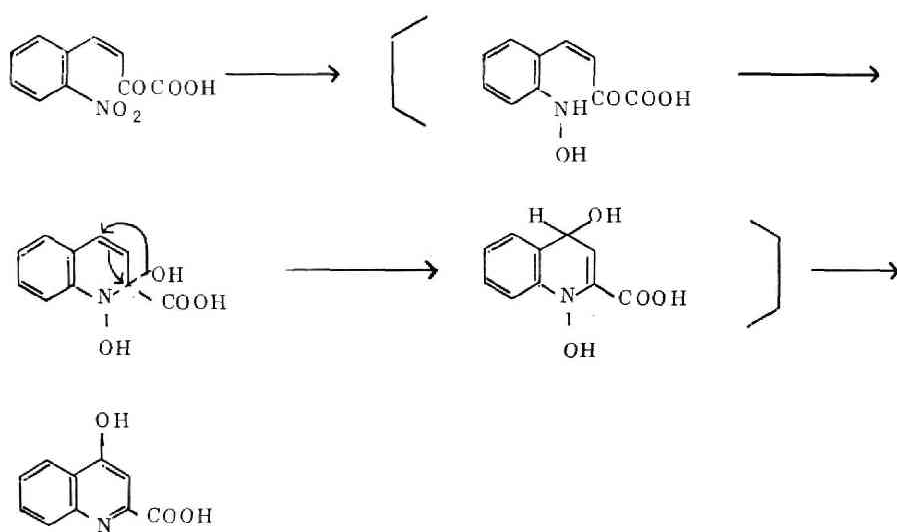
考えられる。すなわちまずsodium amideのquinolineへの付加によるXの生成、続いてXのdouble bondのallyl転位によるⅨの生成し、これからⅨおよびⅨを経て成績体である2-amino-3,4-dihydroquinolineが生成されるものと思われる。

Chart 45



このようなquinolineにおける2位から4位への置換基の転位は以前にHeller⁹⁸⁾等によって報告されており，彼らはo-nitrobenzalpyruvic acidをferrous hydroxideで還元したときの予期しなかった成績体である4-hydroxyquinaldinic acidの生成に対する機構として次のようなhydroxide ionの2位から4位へのshiftによって説明している。

Chart 46

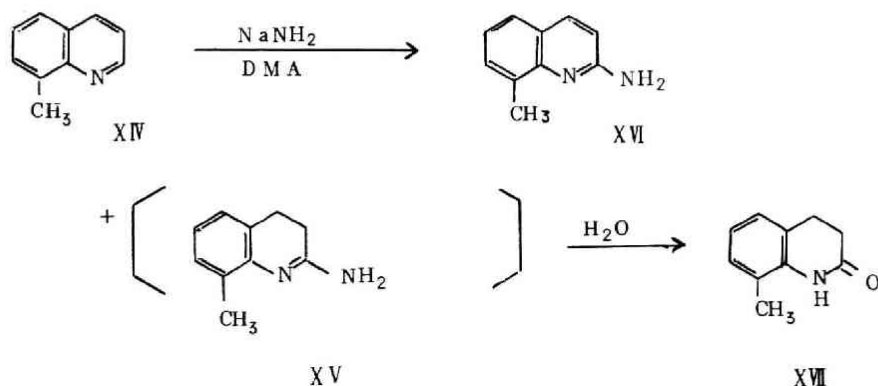


第Ⅱ章 5-, 6-, 7-および8-Methylquinoline のChichibabin反応とFriedel-Crafts 反応 におけるMethyl基の転位

本章では各種quinoline誘導体についてのChichibabin反応と各種 β -chloropropionylaminotolueneのFriedel-Crafts反応について記述する。

まずDMA溶媒中sodium amideと8-methylquinoline (XIV)⁸⁹⁾を130°にて3時間加熱攪拌したところ目的とする2-amino-3,4-dihydro-8-methylquinoline (XV)は得られなかったで、すでに2-amino-3,4-dihydroquinolineは容易に加水分解を受けて3,4-dihydrocarbostyrilとなることがわかっているため、化合物XVも同様であろうと考えXIVのChichibabin反応後の混合物に水を加えて3時間水溶上加熱したところmp 89~89.5°の無色針状晶として化合物XVIを収率33.46%で得た。本物質は元素分析, IRおよびNMRスペクトルにより2-amino-8-methylquinolineであることを確認し, さらに本物質の融点は文献⁹⁰⁾記載の融点に一致した。つぎに本物質濃取後の母液をアルミナクロマトグラフィーに付すことによりmp 131~132°の無色針状晶として3,4-dihydro-8-methylcarbostyril (XVII)を収率1.04%で得た。化合物XVIIは元素分析によって確認し, さらにIRスペクトルにおいて1680 cm⁻¹にアミドにもとづくC=Oの吸収および3350 cm⁻¹にアミドのNHにもとづく吸収が認められ, NMRスペクトルにおいては7.81 τ にmethyl基にもとづくsignalがsinglet, 7.16~7.50 τ には-CH₂-CH₂-にもとづくsignalがmultipletおよびaromatic protonにもとづくsignalが3.01~3.17 τ にbroad singletとして認められることによって確認された。

Chart 47



さらに化合物XVIIを確認するためにMayer⁹¹⁾等の報告に従い化合物XVIIの別途合成を試みた。すなわち α -toluidineと β -chloropropionyl chlorideより得られる2-(β -chloropropionylamino)-toluene (XVIII)のFriedel-Crafts反応ではMayer等の報告しているmp 112°の化合物は得られず、mp 131~132°の化合物XIXとmp 162~163°の化合物XXが得られた。前者は8-methylquinolineのChichibabin反応の際に得られた化合物XVIIと混融およびIRスペクトルの比較により一致した。またXXとXXのはほぼ同量をmethanolに溶かし、溶媒留去後得られた結晶の融点は112°付近であることよりMayer等の報告しているmp 112°の化合物はXIXとXXの混合物であると考えられる。

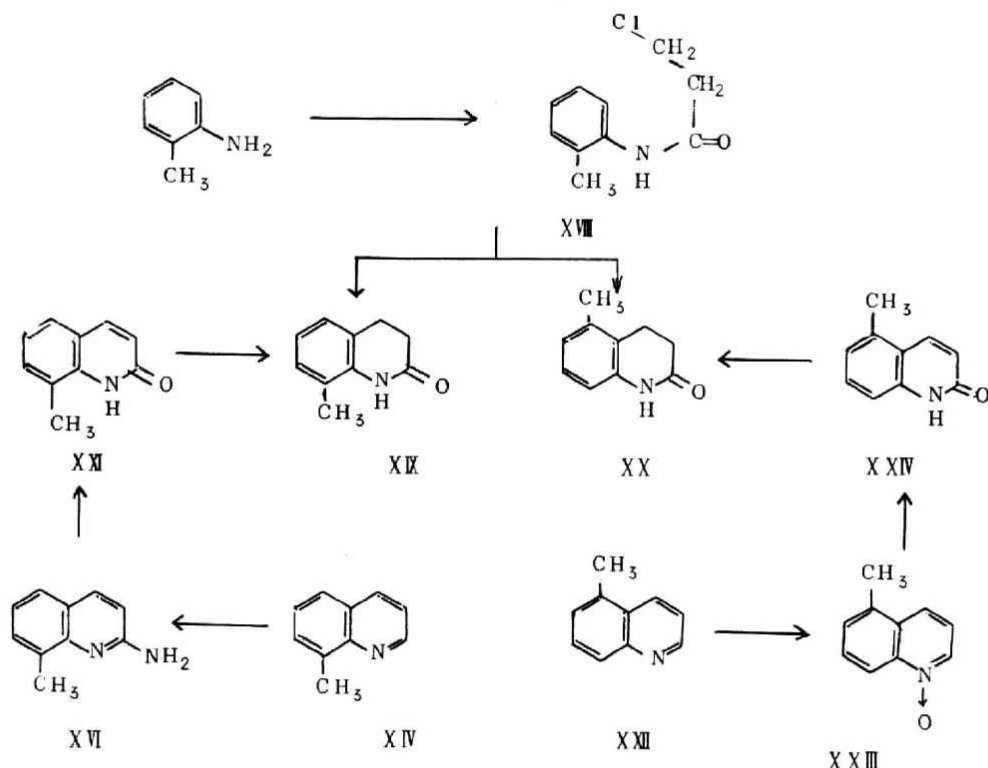
以上のようにMayer等の方法によって化合物XVIIと一致する化合物XIXは得られたが、未知の化合物XXも得られているためさらに化合物XVIIを確認するため文献⁹⁰⁾記載の方法によりXVIIの合成を検討した。すなわち化合物XVIIをnitrosyl sulfuric acidによりdiazo化した後これを加水分解に付して8-methylcarbostyryl (XXI)を得、化合物XXIをパラジウム炭触媒により接触還元に付してmp 131~132°の化合物を得た。本物質は化合物XVIIと混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。以上のことより8-methylquinoline (XIV)のChichibabin反応においてもquinolineの場合と同様3,4-dihydroquinoline体の得られることが明らかとなった。

つぎに2-(3-chloropropionylamino)-toluene (XVIII)へのFriedel-Crafts反応の際に得られた化合物XXは元素分析値より $C_{10}H_{11}ON$ の組成を有し、IRスペクトルにおいては $1,675\text{ cm}^{-1}$ にアミドにもとづくC=Oの吸収と $3,150\text{ cm}^{-1}$ にアミドのNHにもとづく吸収が認められ、さらにそのNMRスペクトルにおいては $7.17\sim 7.36\tau$ に4Hに担当するmultiplet、 7.75τ に3H相当のsignalがそれぞれ認められる。さらに1位のimino-groupに対してperi位のaromatic protonは 3.32τ に認められ、一方化合物XXのaromatic protonと比較して高磁場に現われているのはperi位にあるimino groupによるアノトロピーにもとづくと思われ、また化合物XXの3つのaromatic protonはmethyleneとmethyl基の間に存在しているため磁氣的にはほとんど等価になり $3.01\sim 3.17\tau$ の間にbroadなsingletとして現われていると思われる。しかるに化合物XXのaromatic protonにおいては 3.32τ にortho-coupling ($J=7.5\text{ cps}$)とmeta-coupling ($J=2.0\text{ cps}$)により一対のdoubletとして現われ、6位のprotonは 3.13τ にortho-coupling ($J=6.5\text{ cps}$)とmeta-coupling ($J=2.0\text{ cps}$)により一対のdoubletとして現われ、さらに7位のprotonは 2.99τ にortho-coupling ($J=7.5\text{ cps}$, $J=6.5\text{ cps}$)で一対のdoubletとして認められることより化合物XXは3,4-dihydro-

5-methyl carbostyrylであると推定し、次にその別途合成を試みた。

文献⁹²⁾記載の方法により得られた5-methylquinoline (XXII)を酢酸中29%過酸化水素により相当するN-oxide XXIIIとし、化合物XXIIIをtosylchlorideにより転位させた後、加水分解して5-methylcarbostyryl (XXIV)を得た。化合物XXIVをパラジウム炭触媒による接触還元に付すことにより得られた物質は化合物XXと混融およびIRスペクトルにより完全に一致したことにより化合物XXは3,4-dihydro-5-methylcarbostyrylであることが確認された。

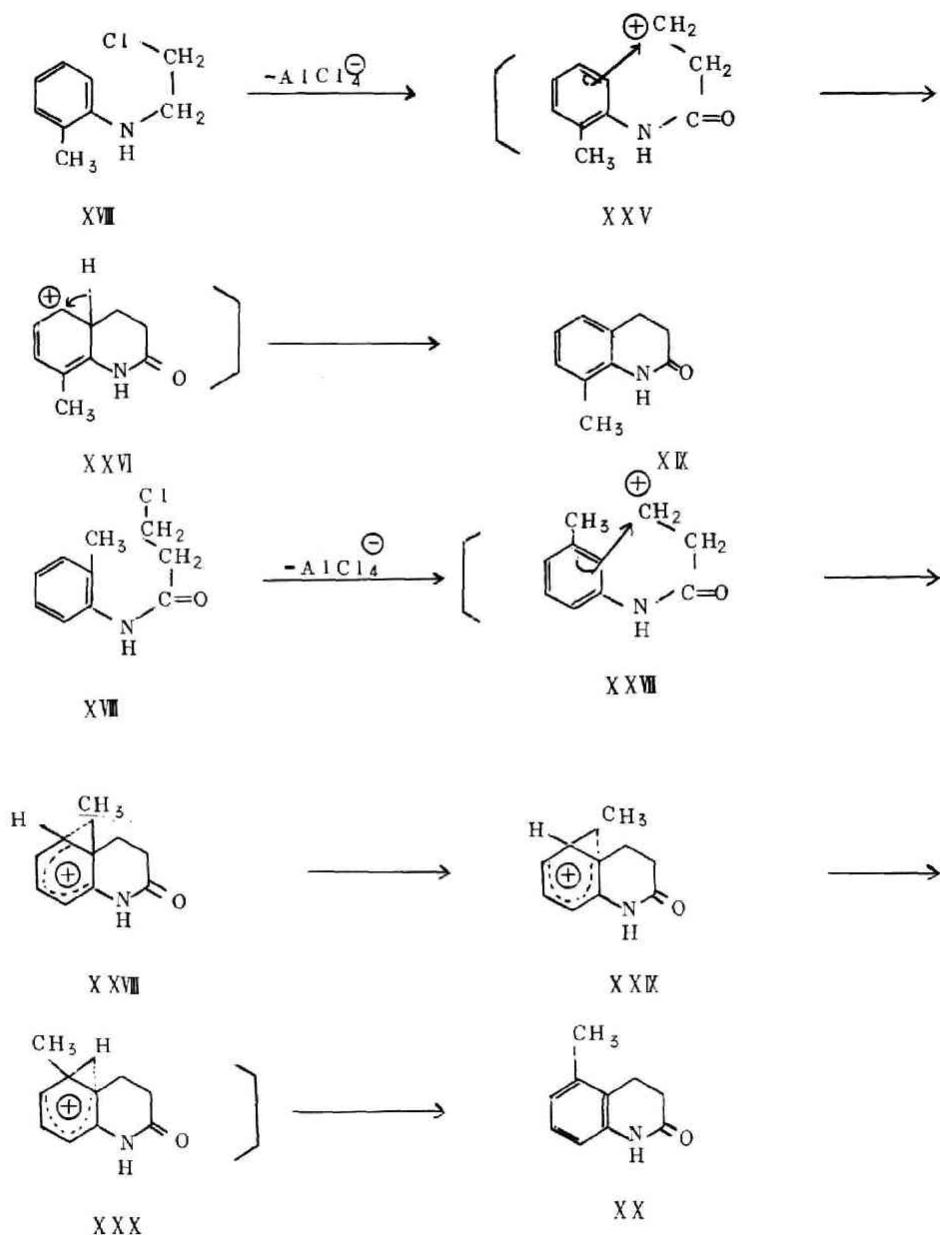
Chart 48



以上のことより2-(β-chloropropionylamino)-toluene (XVII)のFriedel-Crafts反応においてはmethyl基が転位していることが明らかとなり、Mayer等の報告を訂正するとともにその生成機構を次の様に考察した。

つぎに7-methylquinolineのChichibabin反応を検討したところ前記と同様に3,4-dihydroquinoline体が得られ、さらに2-(β-chloropropionylamino)-tolueneのFriedel-Crafts反応においてmethyl基が転位することが判明したので3-および4-(β-chloropropionylamino)-tolueneについてもFriedel-Crafts反応を検討したところ3-(β-chloropropionylamino)-to-

Chart 49

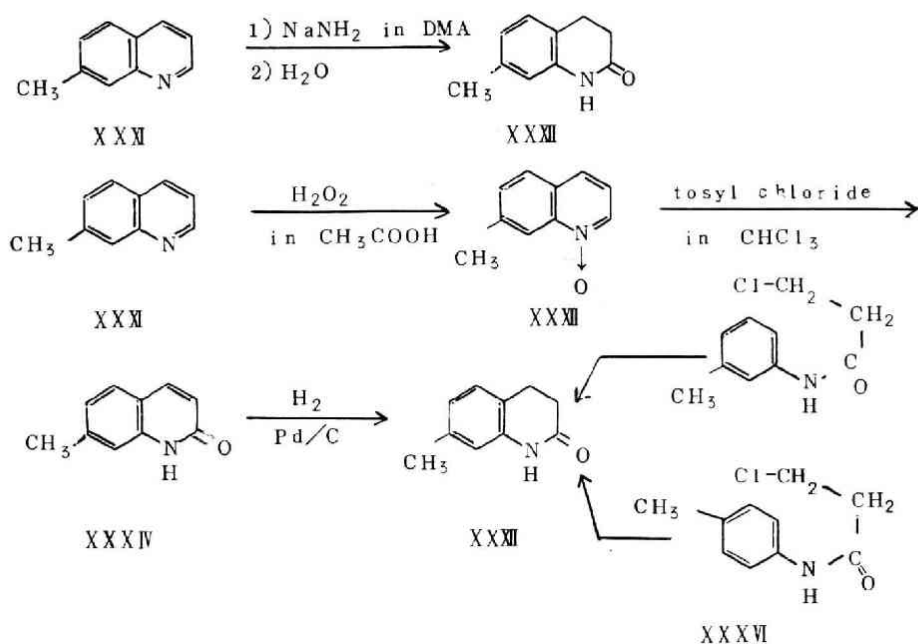


lueneの場合は転位しなかったが、4-(β -chloropropionylamino)-toluene の場合にはmethyl基の転位が認められたのであわせてここに記す。

まずDMA中sodium amideと7-methylquinoline(XXIX)を120~130°に

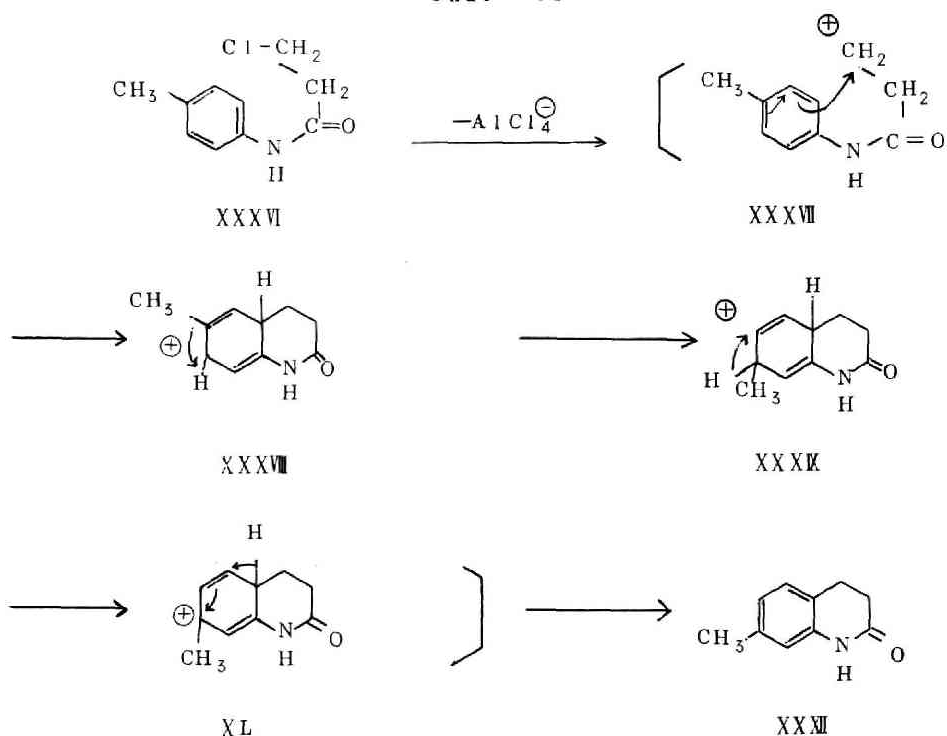
て2時間加熱攪拌したところmp 158~159°の無色針状晶として3,4-dihydro-7-methylcarbostryl (XXXII)を収率4.3%で得た。本物質は元素分析, IRおよびNMRスペクトルにより確認し, さらに次のようにして別途合成を試みた。すなわち7-methylquino-line (XXXI)を酢酸中29%, 過酸化水素により相当するN-oxide (XXXIII)とし, 化合物XXXIIIをクロロホルム中 tosyl chlorideで処理した後加水分解に付し7-methylcarbostryl (XXXIV)とした。XXXIVは元素分析およびIRスペクトルにより確認し, 続いてXXXIVをパラジウム炭触媒による接触還元に付し目的とする3,4-dihydro-7-methylcarbostrylを得た。本物質は先にChichibabin反応により得られた化合物(XXXII)と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。つぎにMayer等の報告に従い3-(β -chloropropionylamino)-toluene (XXXV)および4-(β -chloropropionylamino)-toluene (XXXVI)についてFriedel-Crafts反応を検討したところ前者(XXXV)からは63.42%で, 後者(XXXVI)からは50.7%で両者全く同一物を与え, しかも本化合物は化合物(XXXII)と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致したことより後者すなわち4-(β -chloropropionylamino)-tolueneのFriedel-Crafts反応においてはmethyl基が転位していることが明らかとなった。

Chart 50



つぎにその間の機構については次の様に考察した。

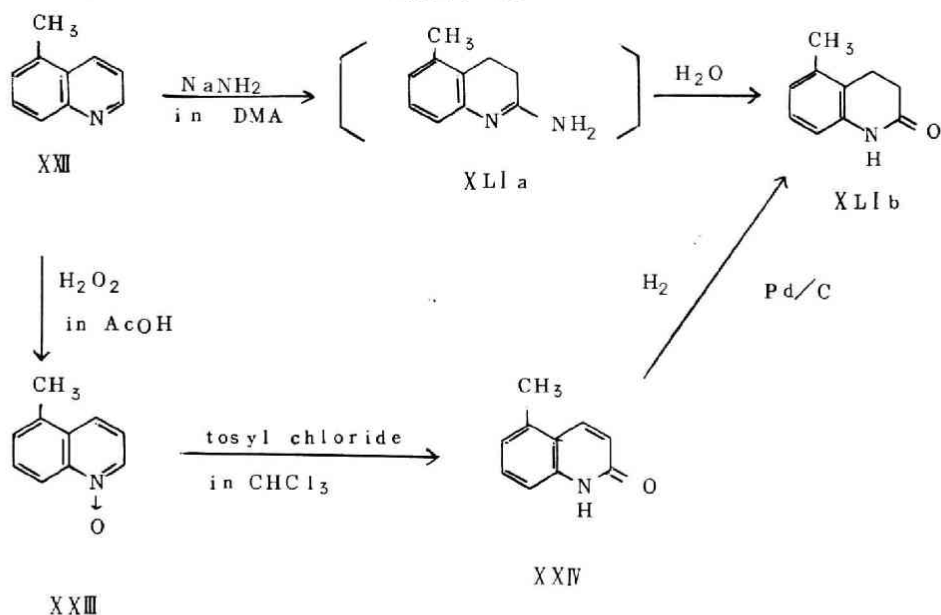
Chart 51



以上のように7-および8-methylquinolineのいずれの場合においても3,4-dihydroquinoline体が得られたのでつぎに5-methylquinolineについて検討した。

文献⁹²⁾記載の方法により5-methylquinoline (XVII)を得、XVIIをDMA中 sodium-amide の存在下120~130°にて2時間加熱攪拌し、予期した化合物である2-amino-3,4-dihydro-5-methylquinoline (XLIa)の生成を確認するため加水分解に付した後、その成績体の単離精製を試みたところmp 161.5~162.5°の化合物 (XLIb)を得た。XLIbはIRおよびNMRスペクトルにより確認した。さらにさきに記したように化合物XVIIを酢酸中29%過酸化水素により相当するN-oxide (XXIII)とし、XXIIIをクロロホルム中 tosyl-chloride で処理後加水分解し、5-methylcarbostyryl (XXIV)とし、化合物XXIVをパラジウム炭触媒による接触還元に付して別途標品を合成した。本品は混融およびIRスペクトルの比較により前記成績体と完全に一致することが判明した。次上のことより5-methylquinolineのChichibabin反応においてもやはり3,4位の還元された成績体を得られることが判明した。

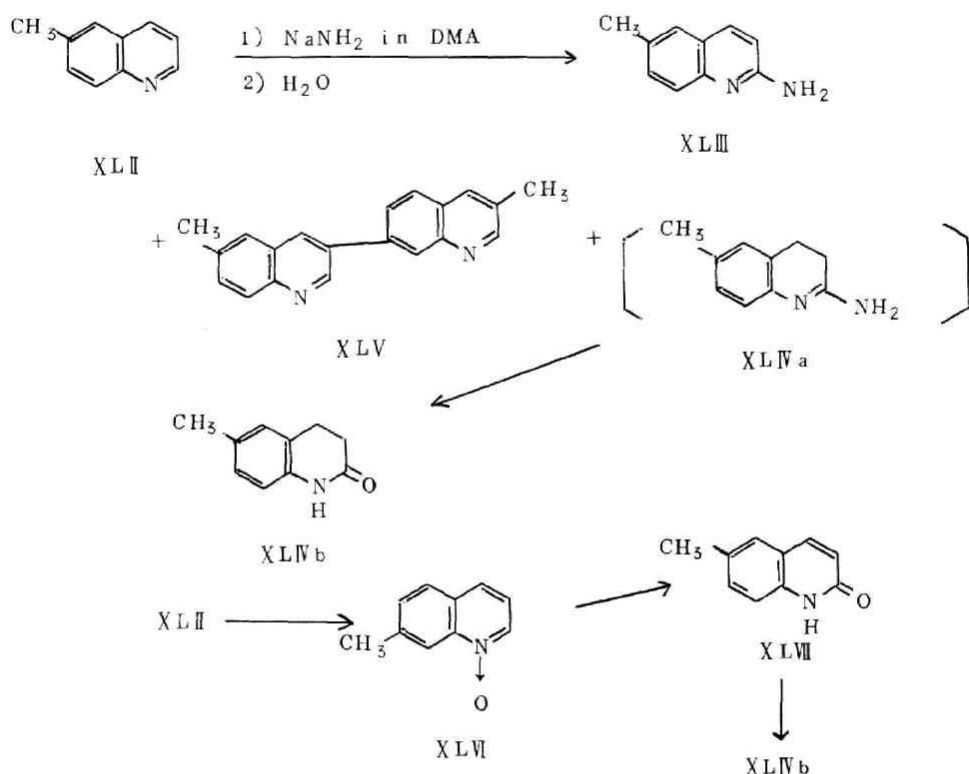
Chart 52



つぎに6-methylquinoline (XLII) についても同様条件下Chichibabin反応に付し予期した化合物XLIVaの生成を確認するため、反応成績体を加水分解に付し、単離精製を試みたところbp_g 106~108° (mp 147~148°) の化合物XLIII, mp 131.5~132.5° の化合物XLIVbおよびmp 207.5~208.5° の化合物XLVをそれぞれ0.08%, 0.53%および30.24%の収率で得た。化合物XLIIIおよびXLIVbは元素分析, IRおよびNMRスペクトルにて確認し, さらに化合物XLIVbは以下のようにしてその別途合成を試みた。すなわちXLIIを酢酸中29%過酸化水素により相当するN-oxide (XLVI) とし, これをクロロホルム中tosyl-chlorideで処理後加水分解に付して6-methylcarbostyryl (XLVII) とした。XLVIIは元素分析およびIRスペクトルにて確認し, さらに文献⁹³⁾記載の融点(mp 241°)と一致した。つぎにXLVIIを10%パラジウム炭触媒による接触還元に付したところmp 131.5~132.5° の化合物が得られ, 本品はさきに得られた化合物 (XLIVb) と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。以上のことより6-methylquinolineへのChichibabin反応においてもやはり3, 4位の還元された成績体が生成していることが明らかとなった。さらに化合物XLVは元素分析およびIRスペクトルにより確認し, さらにそのNMRスペクトルにおいては, 7.45τに6H相当のsignalがsingletとして見られ, H₃'およびH₄'のsignalが2.6τおよび1.93τにJ=8.5 cpsで一对のdoublet, H₄およびH₂のsignalが1.28τおよび0.34τにJ=2.14 cpsで一对のdoublet, H₇およびH₈のsignalが1.88τおよび2.14τにJ=8.5 cpsで一对のdoubletとして認められ, H₇はさらにJ=1.0 cpsで2.38τにある

H₅とcouplingし、H₇およびH₈はH₇およびH₈のsignalと重なって現われているものと考えられ、H₅はH₇とcouplingして2.39τにJ=1.0cpsでdoubletとして認められる。以上の事実およびSchaefer⁹⁴⁾の報告しているTableⅣのJ₂₃およびJ₂₄の値よりH₄

Chart 53



およびH₂のJ = 2.14 cpsという値はJ₂₄に帰属させるのが妥当であり、H₄およびH₂の1.28τおよび0.34τにみられるchemical shiftは3位のquinoline核のdeshielding-effectを受けて異常に低磁場にshiftしたものと思われる。以上のことより化合物XLVは6,6'-dimethyl-2,2'-biquinolineであると推定した。

つぎにConolly⁹⁵⁾の報告に従い6-methylquinoline (XLII)を金属ナトリウムと150~160°にて7~8時間加熱し、その成績体を単離精製したところConollyの報告している6,6'-dimethyl-2,2'-biquinolineではなく化合物XLIIへのChichibabin反応により得られた化合物(XLV)と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。従って化合物XLVの生成機構はradicalによるcouplingよりも非常に活性なaryne中間体を経る機構の方が妥

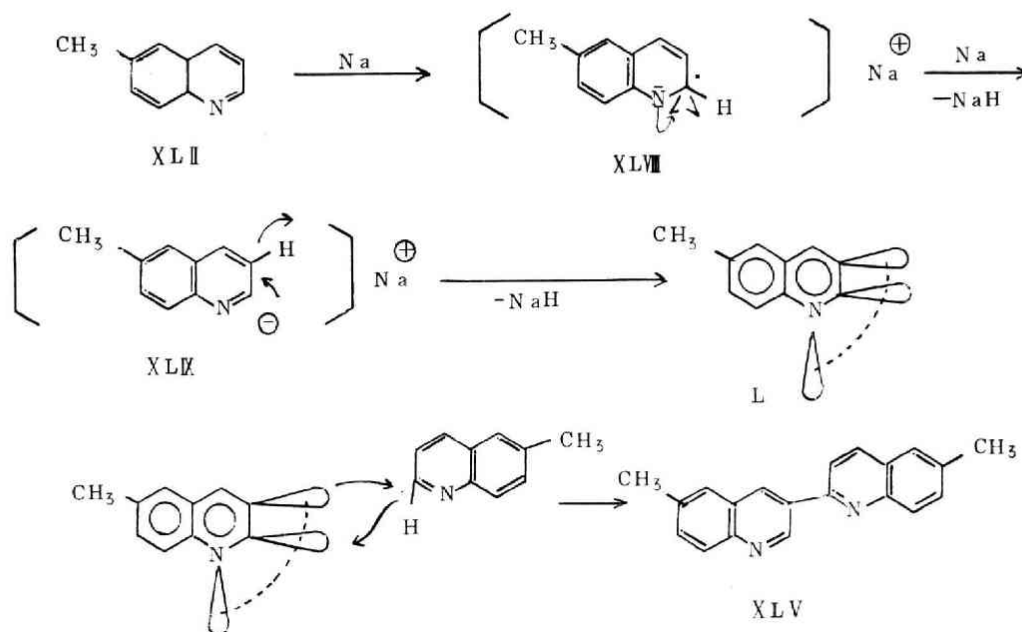
Table IV

The Hspin coupling constant (cps) between the Ring Hydrogen Nuclei of some alkyl substituted Quinolines.

Compound	J_{23}	J_{24}	J_{34}
Quinoline	4.1 ± 0.2	1.8 ± 0.2	8.5 ± 0.3
5,7-Dimethylquinoline	4.0 ± 0.1	1.6 ± 0.1	8.4 ± 0.1
5,8-Diethylquinoline	4.1 ± 0.1	1.7 ± 0.1	8.4 ± 0.2
6,8-Dimethylquinoline	4.1 ± 0.1	1.8 ± 0.1	8.2 ± 0.2
7-Ethylquinoline	4.1 ± 0.1	1.8 ± 0.1	8.3 ± 0.2

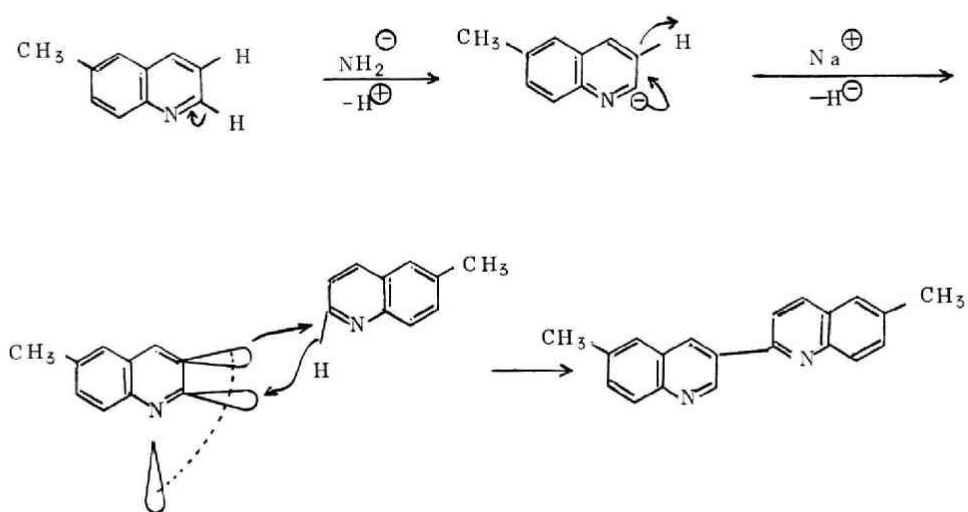
当であると考えつぎのように考察した。すなわち 6-methylquinoline (XLII) より XLVIII および XLIX を経て Jones 等³⁹⁾ が報告しているような窒素の lone pair の関与した aryne 中間体 (L) を経て L が 6-methylquinoline と結合して 6, 6'-dimethyl-2, 3'-diquinoline (XLV) が得られたものと思われる。さらに 6-methylquinoline への

Chart 54



Chichibabin 反応によって化合物 XLV の得られる mechanism については Jones 等の報告に準じてつぎのように考察した。

Chart 55



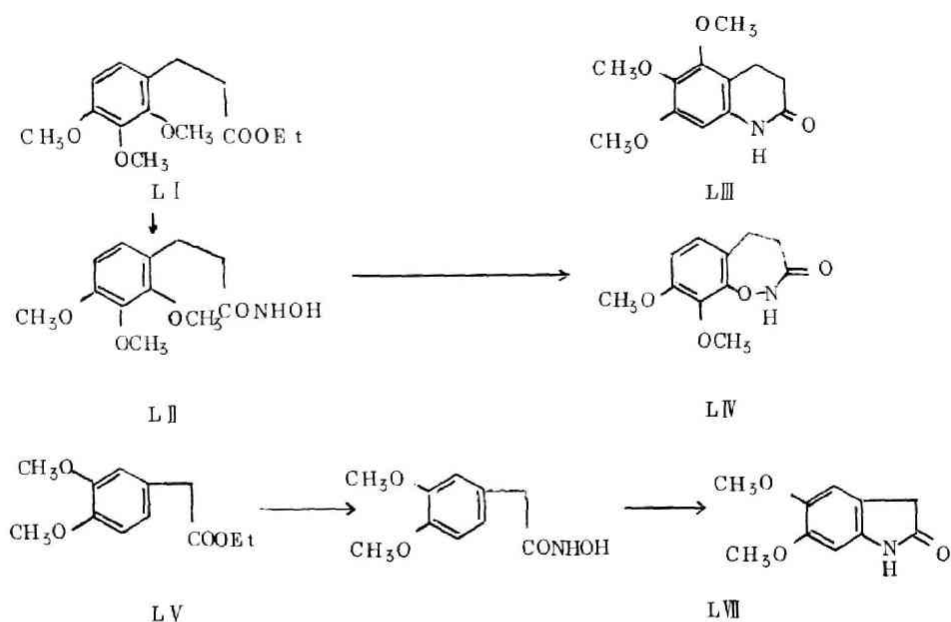
第Ⅲ章 各種Hydroxamic AcidとPolyphosphoric Acidとの反応による1, 2-Benzoxazepine, Oxindole, Furanoquinoloneの合成

本章では各種hydroxamic acidを熱時polyphosphoric acidで処理したところ種々の成績体が得られ、さらに2位に置換基を有するquinoline骨格の合成に成功したのでその間のことについて記述する。

まずethyl β -(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)-propionate (L I) と hydroxylamine より得られた3-(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic acid (L II) をpolyphosphoric acid中100°にて5時間加熱したところ予期した化合物である3, 4-dihydro-5, 6, 7-trimethoxycarbo-styryl (L III) は得られず、4, 5-dihydro-3-oxo-[2H]-1, 2-benzoxazepine (L IV) が得られた。化合物L IVは元素分析値よりC₁₁H₁₃O₄Nの組成式を有し、massスペクトルにおいてはm/e 223にmolecular ion peakを示し、IRスペクトルにおいては3,400 cm⁻¹にNHに基づく吸収、1,705 cm⁻¹にC=Oに基づく吸収が認められ、さらにそのNMRスペクトルにおいては8.0~7.2 τ にmethylene protonに基づくsignalがmultipletとして認められ、6.26 τ と7.90 τ にそれぞれmethoxy基に基づくsignalが認められ、3.90 τ と3.50 τ にそれぞれJ=9.1 cpsで一對のdoubletが認められ、さらに3.3 τ にNH protonに基づくsignalがbroad singletとして認められることより化合物L IVの構造が確認された。さらにethyl 3,4-dimethoxyphenylacetate (L V) とhydroxylamineより得られた2-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetohydroxamic acid (L VI) を同様条件下polyphosphoric acidと処理したところmp 210°の化合物L VIIが得られた。本化合物はIRスペクトルにおいて3,200 cm⁻¹にNHに基づく吸収、1,710 cm⁻¹にC=Oに基づく吸収が認められ、NMRスペクトルにおいては6.67 τ にmethylene protonsに基づくsignalがsingletとして、6.32 τ にmethoxy protonに基づくsignalがsingletとして、さらに6.28 τ にもmethoxy protonがsingletとして認められており、3.52 τ と3.12 τ にそれぞれaromatic protonに基づくsignalがsingletとして、さらに-0.1 τ にNHに基づくsignalがbroad singletとして認められた。さらに元素分析値よりC₁₀H₁₁NO₅の組成式を持つこと等により化合物L VIIは5, 6-dimethoxyoxindoleであることを確認し、さらに本化合物は標品⁹⁹⁾との混融により同一物であることも確認した。

つぎに本反応の応用としてhydroxamic acidの中間体を経てfuranoquinolone誘導体の合成を試みた。すなわちethyl benzoylacetate (L VIII) とethylene oxideより

Chart 56

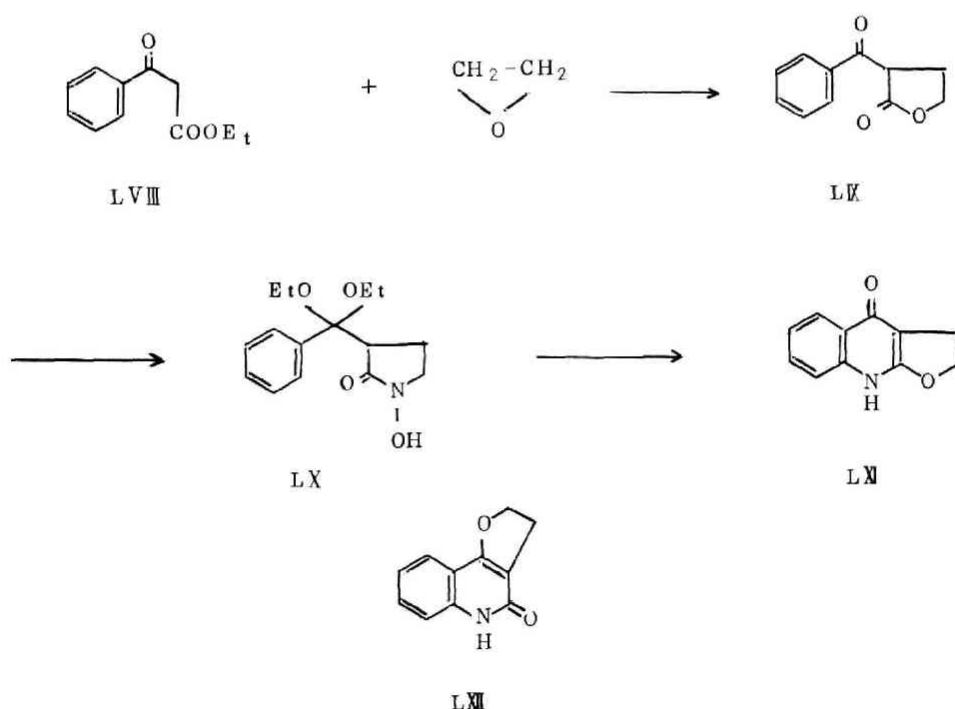


α -benzoyl- γ -butyrolactone (LIX)を得、本化合物はIRスペクトルにおいて lactoneに基づく吸収が 1770 cm^{-1} , ketoneに基づく吸収が 1685 cm^{-1} にそれぞれ認められ、NMRスペクトルにおいては $7.8 \sim 6.8\tau$ に methylene proton に基づく signal が multiplet として認められ、 $5.8 \sim 5.2\tau$ に methylene および methine proton に基づく signal が multiplet として、 $2.7 \sim 1.8\tau$ に aromatic proton に基づく signal が multiplet としてそれぞれ認められ、さらに元素分析値より $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$ の組成式を持つことにより確認した。つぎに化合物 LIX を ethanol 中 hydroxylamine hydrochloride と sodium ethoxide で処理することにより化合物 LX を与えた。本化合物は IR スペクトルにおいて 1715 cm^{-1} に $\text{C}=\text{O}$ に基づく吸収、 3300 cm^{-1} に hydroxyl 基に基づく吸収が認められ、NMR スペクトルにおいては 8.85τ に ethoxy 基の methyl 基に基づく signal が $J = 7.0\text{ cps}$ で triplet として認められ、 6.4τ に ethoxy 基の methylene 基に基づく signal が $J = 7.0\text{ cps}$ で quartet として、 8.28τ に methylene に基づく signal が multiplet として、 $7.7 \sim 7.3\tau$ に methine proton が multiplet として、 4.05τ に hydroxyl proton が broad singlet として、 $2.7 \sim 2.3\tau$ に aromatic proton が multiplet としてそれぞれ認められることより確認した。

本化合物 LX を polyphosphoric acid と処理したところ予期した化合物 LVII が得られた。

本化合物はIRスペクトルにおいて $3,380\text{cm}^{-1}$ にNHに基づく吸収, $1,658\text{cm}^{-1}$ にC=Oに基づく吸収がそれぞれ認められ, NMRスペクトルにおいては $7.2 \sim 6.7\tau$ にmethylene protonがmultipletとして, $5.5 \sim 5.0\tau$ にmethylene protonがmultipletとして, $2.9 \sim 2.3\tau$ にaromatic protonがmultipletとして, さらに $2.0 \sim 1.7\tau$ にaromatic protonがmultipletとしてそれぞれ認められ, massスペクトルにおいては $m/e\ 187$ にmolecular ion peakが認められ, さらに元素析値より $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ の組成式を持つことが確認された。本化合物には予期した化合物とともに化合物LⅫが考えられるが, 化合物LⅫは文献¹⁰⁰⁾記載の融点と比較すると異なっており, さらにNMRスペクトルにおいて化合物LⅫのような2-quinolone seriesにおける C_5 位のaromatic protonは通常 2.48τ に認められるのに反して,¹⁰¹⁾ 本化合物は $2.0 \sim 1.70\tau$ に認められており, このchemical shiftは4-quinolone seriesに特徴的なものであることなどよりここに得られたのは2,3,4,9-tetrahydro-4-oxo-furo-[2,3-b]-quinoline (LⅪ)であることが確認された。

Chart 57



結

論

著者は主として2位に置換基を有するquinoline誘導体の合成法について研究し、大別すると次のように(1)Chichibabin 反応を使用しての2-amino-3,4-dihydroquinolineおよび3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体の合成,(2)Friedel-Crafts 反応を応用した3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体の合成および(3)hydroxamic acidを使用しての1,2-benzoxazepine,oxindole および furanoquinolone 誘導体の合成に分けることが出来る。

まずChichibabin 反応については古くから研究がなされているにもかかわらずquinolineの3,4位が還元された成績体は得られていなかったため著者はこの事実を一般的事実として確認し、さらにその生成機構についても明らかにすることができた。つぎにFriedel-Crafts 反応中におけるmethyl基の転位についても明らかにし、その生成機構を考察した。さらにhydroxamic acidを使用しての各種異環化合物の合成は、従来あまり注目されていなかったのでhydroxamic acidを原料としてその閉環反応を試み、合成化学への応用例を開拓した。

第Ⅳ章 実験の部

第Ⅰ節 第Ⅰ章の実験

2-Deuterioquinolineの合成

金属Na 1.1 gをD₂O 10 mlにとした溶液に quinoline-N-oxide 1.45 gを加え、封管中100°にて1 hr加熱。冷後反応混合物をCHCl₃にて抽出し、常法処理後溶媒を留去し、1.4 g (9.6%)の結晶を得。ここで得られた結晶10 g, PCl₃ 18.3 gおよびCHCl₃ 200 mlの混合物を水浴上1 hr加熱。冷後溶媒を留去し油状物を得。これを減圧蒸留に付し bp₁₀ 104°にて27.5 g (84.5%)の油状物を得。quinolineのCCl₄中のNMRスペクトルにおいては1.7~2.9 τ間の強度と1.12 τの強度比は1.7:3.6と計算されたが、ここで得られた化合物の強度比は0.2:1.3.6であった。このことはquinolineの2位がdeuteriumで置換されたことを示す。さらに本品のmassスペクトルよりDjerassiらの方法⁹⁷⁾に従って計算したところ、そのdeuteriumの含量は91.97%と計算された。

2-DeuterioquinolineのChichibabin反応

dimethylaniline 15 g中のNaNH₂ 2.5 gの懸濁液に120°にて加熱攪拌下2-deuterioquinoline 6 gを滴下。滴下終了後、さらに120~130°にて3 hr加熱攪拌。冷後反応混合物に水を加えて分解し、それをそのまま水浴上加熱し、冷後これをetherにて抽出。常法処理後etherを留去し残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィーに付しCHCl₃:hexane (1:2)の流出部分よりmp 161~162°の無色針状晶1.36 g (20.1%)を得。本品はさきにquinolineへのChichibabin反応の際得られた3,4-dihydrocarbostyrylと混融により一致した。さらにCHCl₃流出部よりmp 126~127°の無色針状晶4.32 mg (6.5%)を得た。本品はさきに得た2-aminoquinolineと混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。

第Ⅱ節 第Ⅱ章の実験

8-Methylquinoline

o-toluidine 10.7 g, glycerine 25 g, sodium m-nitrobenzene sulfonate 25 gおよび65% H₂SO₄ 136 gの混合物を油浴中3 hr還流。冷後反応混合物を50% KOH溶液にてアルカリ性としbenzene抽出。常法処理後溶媒留去して得られた残留物を減圧蒸留に付しbp₉ 100~104°で無色油状物9.0 g (63%)を得。picrateをacetoneより再結晶しmp 201~202°の無色針状晶を得。Anal. Calcd. for C₁₀H₉N:C₆H₃N₃O₇:

C, 51.62; H, 3.25; N, 15.05. Found: C, 52.05; H, 3.34; N, 15.41.

8-MethylquinolineのChichibabin反応

dimethylaniline 3.0 g 中の NaNH_2 4.9 g の懸濁液に 130° にて加熱攪拌下 8-methylquinoline 1.3 g を滴下。滴下終了後さらに加熱下 3 hr 攪拌し冷後反応混合物を水で分解しさらに水浴上 3 hr 加熱。冷後 benzene にて抽出し、常法処理後溶媒留去し、得られた残留物を数回熱 hexane にて抽出。抽出液を濃縮し室温にて放置し析出する結晶を濾取し mp $89 \sim 89.5^\circ$ の無色針状晶 4.81 g (33.5%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 75.92; H, 6.37. Found: C, 75.42; H, 6.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3280, 3400 (NH_2), NMR (τ) (CDCl_3): 7.41 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 2.27, 3.44 (each, 1H, doublet, $-\text{C}_3\text{H}=\text{C}_4\text{H}-$, $J=8.5$ cps), 2.56 \sim 3.16 (3H, multiplet, $-\text{C}_6\text{H}_3$) .

上記結晶抽出残さをアルミナクロマトグラフィーに付し、AcOEt 流出部分より結晶を得、これを ether より再結晶し mp $131 \sim 132^\circ$ の無色針状晶 15.57 mg (10.4%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Found: C, 74.56; H, 7.17; N, 8.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3350 (NH), 1680 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (τ) (CDCl_3): 7.81 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 7.16 \sim 7.50 (4H, multiplet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.01 \sim 3.17 (3H, broad singlet, $-\text{C}_6\text{H}_3$) . 本物質は後述するようにして得られた標品と混融および IR スペクトルにより同定確認した。

2-(β -Chloropropionylamino)-toluene

3-chloropropionyl chloride 7.2 g の acetone 15 ml 溶液を o-toluidine 12.1 g の acetone 溶液 15 ml に還流下滴下。さらにこの反応混合物を 1 hr 水浴上還流。得られた反応混合物を HCl を含む水中に注加すると結晶析出。これを希 EtOH より再結晶し mp $79 \sim 80^\circ$ の無色針状晶 9.2 g (82.14%) を得。本物質は $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}-\text{hexane}$ (1:0.5:1) の混合溶媒を展開溶媒としたシリカゲルによる薄層クロマトグラフィーにおいて one spot を与えた。

2-(β -Chloropropionylamino)-toluene の Friedel-Crafts 反応

前記の方法により得られた amide 1.7 g を 100° に加熱攪拌し約 5 min を要して AlCl_3 3.5 g を少しずつ加える。さらにこれを 100° にて加熱攪拌し、冷後反応混合物を水で分解し ether にて抽出。常法処理後溶媒を留去して結晶を得。ここで得られた結晶を ether にて再結晶し mp $162 \sim 163^\circ$ の無色針状晶 207.6 mg (14.9%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.59. Found: C, 74.53; H, 6.98;

N, 8.92, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3150 (NH), 1675 (amide C=O). NMR (τ) (CDCl₃): 7.75 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 7.17~7.36 (4H, multiplet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.32 (1H, two doublets, $J=2.0$ cps, $J=7.5$ cps, C₈-H), 3.13 (1H, two doublets, $J=2.0$ cps, $J=6.5$ cps, C₆-H), 2.99 (1H, two doublets, $J=7.5$ cps, $J=6.5$ cps, C₇-H).

上記結晶濾取後の母液を濃縮して得られた結晶をMeOHより再結晶しmp 131~132°の無色針状晶170.8mg (12.4%)を得。本物質はさきにChichibabin反応により得られた化合物と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。

5-Methylcarbostyryl

5-methylquinoline 2g, 29% H₂O₂ 1.26mlおよびAcOH 4.2mlの混合物を60~70°にて3hr加熱し,さらに29% H₂O₂ 1.12mlを加えて6hr 65~70°に加熱。反応終了後できるだけ溶媒を留去し,熱Na₂CO₃飽和水溶液にてアルカリ性としCHCl₃抽出。溶媒はそのまま濃縮し析出する無機物を濾去し母液をさらに濃縮し得られた結晶をetherにて洗滌し乾燥。これをそのまま次の反応に使用。上記のようにして得られた結晶をCHCl₃ 6.6mlに溶かしこれに攪拌下tosyl chloride 1.3gを加え水浴上10min還流。冷後反応混合物に10% Na₂CO₃溶液を加えてアルカリ性としCHCl₃にて抽出。常法処理後溶媒を留去し得られた結晶をMeOHより再結晶しmp 22.85~22.95°の無色針状晶4.03mg (1.81%)を得。Anal. Calcd. for C₁₀H₉NO: C, 75.43; H, 5.69; N, 8.79. Found: C, 75.64; H, 5.98; N, 8.64. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1680 (amide C=O).

3,4-Dihydro-5-methylcarbostyryl

前記のようにして得られたcarbostyryl 100mgをEtOH 20mlに溶かしこれを40% Pd-C 90mgを混じて25°において水素気流中常圧にて48hr攪拌。計算量の水素を吸収する。反応後これを濾過し得られた母液を濃縮し結晶9.9mg (9.8%)を得。これをetherより再結晶しmp 162~163°の無色針状晶を得。本物質はさきにFriedel-Crafts反応により得られた化合物と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。

3,4-Dihydro-8-methylcarbostyryl

8-methylcarbostyryl 43mg, EtOH 10mlおよび40% Pd-C 40mgの混合物を水素気流中室温にて攪拌。約40hr後に計算量の水素を吸収し,得られた反応混合物を濾過し溶媒を留去して結晶を得。この結晶をetherより再結晶しmp 131~132°の無色針状晶40mg (91%)を得。本物質はさきにChichibabin反応およびFriedel-Crafts反応により得られた物質と混融およびIRスペクトルの比較により完全に一致した。

7-MethylquinolineのChichibabin反応

dimethylaniline 2.0 g 中 NaNH_2 3.32 g の懸濁液を 120° に加熱攪拌下 7-methylquinoline 8.3 g を滴下。滴下終了後さらに $2\text{ hr } 120 \sim 130^\circ$ にて加熱攪拌。冷後反応混合物に水を注加して分解し、これをさらに 30 min 加熱。これを ether にて抽出し常法処理後溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し AcOEt - benzene - hexane (2 : 2 : 1) の流出部分より結晶を得。得られた結晶を ether より再結晶し mp $158 \sim 159^\circ$ の無色針状晶 378.2 mg (4.3%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Found: C, 75.01; H, 6.79; N, 8.70.

7-Methylcarbostyryl

7-methylquinoline 2 g, 29% H_2O_2 1.26 ml および AcOH 4.2 ml の混合物を $60 \sim 70^\circ$ にて 3 hr 加熱し、さらに 29% H_2O_2 1.12 ml を加えて 6 hr, $65 \sim 70^\circ$ に加熱。反応終了後できるだけ溶媒を留去し熱 Na_2CO_3 飽和水溶液にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出。溶媒はそのまま濃縮し析出する無機物を濾去し母液をさらに濃縮して得られた結晶を ether にて洗滌後乾燥。これをそのまま次の反応に使用した。上記のようにして得られた結晶を CHCl_3 6.6 ml に溶かしこれに攪拌 tosyl chloride 1.3 g を加え、水浴上 10 min 還流。冷後反応混合物に 10% Na_2CO_3 溶液を加えアルカリ性とし CHCl_3 にて抽出。常法処理後溶媒を留去し、得られた結晶を MeOH より再結晶し mp $235 \sim 236^\circ$ の無色針状晶を得。

3,4-Dihydro-7-methylcarbostyryl

前記のようにして得られた carbostyryl 100 mg を EtOH 20 ml に溶かしこれに 10% Pd - C 90 mg を混じ室温にて水素气流中攪拌。約 30 hr にて計算量の水素を吸収。反応後濾過し溶媒を留去して得られた結晶を ether より再結晶し mp $158 \sim 159^\circ$ の無色針状晶 99.5 mg (98.2%) を得。本物質はさきに Chichibabin 反応により得られた化合物と混融および IR スペクトルの比較により完全に一致した。

3-(β -Chloropropionylamino)-tolueneのFriedel-Crafts 反応

3-(β -chloropropionylamino)-toluene 5.8 g を 100° にて加熱攪拌し、これに AlCl_3 1.2 g を約 10 min を要して加える。さらに 3 hr, 100° にて攪拌。冷後水を加えて分解後 ether にて抽出し常法処理後溶媒を留去して得られた結晶を ether にて再結晶し mp $160 \sim 161^\circ$ の無色針状晶 2.98 g (63.42%) を得。本物質は先に得られた 3,4-dihydro-7-methylcarbostyryl と混融および IR スペクトルの比較により完全に一致した。なお本化合物は hexane - CHCl_3 - EtOH (4 : 2 : 1) の展開溶媒によるシリカゲル薄層クロマトグラフィーにおいて one spot を示した。

4-(β -Chloropropionylamino)-tolueneのFriedel-Crafts反応

4-(β -chloropropionylamino)-toluene 6.25 g を 140° に加熱攪拌し、これに AlCl_3 1.3 g を約 30 min を要して徐々に加え、後さらに 2 hr 140° に保ちつつ加熱攪拌。冷後水を加えて分解後 ether にて抽出し常法処理後溶媒を留去して得られた結晶を ether より再結晶し mp $160 \sim 161^\circ$ の無色針状晶 2.84 g (50.7%) を得。本物質はさきに得られた 3,4-dihydro-7-methylcarbostyryl と混融および IR スペクトルの比較により完全に一致した。

5-MethylquinolineのChichibabin反応

文献⁹²⁾記載の方法によって得られた 5-methylquinoline 0.9 g を dimethylaniline 2.2 g および NaNH_2 0.36 g の混合物中へ還流攪拌下 $120 \sim 130^\circ$ にて徐々に滴下し、滴下終了後 $120 \sim 130^\circ$ でさらに 2 hr 還流攪拌。冷後反応液中に水を加えそのまま水浴上 30 min 加熱。冷後 ether にて抽出し常法処理後 ether を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し benzene 流出部より結晶を得。これを ether にて再結晶し mp $161.5 \sim 162.5^\circ$ の無色針状晶 15 mg (1.6%) を得。本品はさきに記した標品と混融および IR スペクトルの比較により完全に一致した。

6-MethylquinolineのChichibabin反応

dimethylaniline 4.0 g および NaNH_2 6.64 g の混合物中へ還流攪拌下 $120 \sim 130^\circ$ にて 6-methylquinoline 16.6 g を徐々に滴下。滴下終了後 $120 \sim 130^\circ$ でさらに 2 hr 攪拌還流し冷後反応混合物中に水を加えそのまま水浴上 30 min 加熱。冷後 ether にて抽出し常法処理後 ether を留去して得られた残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し $\text{Et}_2\text{O}-\text{CHCl}_3-\text{hexane}-\text{EtOH}$ (2:1:1:1) の混合溶媒にて流出し、得られた第一流出部を減圧蒸留に付したところ bp $810.6 \sim 108^\circ$ の無色油状物が得られた。本品は直ちに固化し Et_2O -石油 ether より再結晶し mp $147 \sim 148^\circ$ の無色針状晶 154.6 mg (0.08%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71. Found: C, 75.74; H, 6.58; N, 17.56. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3430, 3260 (NH_2). NMR (τ) (CDCl_3): 7.90 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 5.25~5.85 (2H, broad singlet, $-\text{NH}_2$), 3.68 (1H, doublet, $J=8.5$ cps, $-\text{C}_3\text{H}=\text{C}_4\text{H}-$), 2.56 (1H, doublet, $J=8.5$ cps, $-\text{C}_3\text{H}=\text{C}_4\text{H}-$), 3.05~2.87 (3H, aromatic protons).

さらに第二流出部より無色結晶を得。ether より再結晶し, mp $131.5 \sim 132.5^\circ$ の無色針状晶 97.6.8 mg (0.53%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74.51; H, 6.88;

N, 8.69. Found: C, 74.82; H, 7.10; N, 8.80. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3160 (NH), 1684 (C=O). NMR (τ) (CDCl_3): 7.71 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 7.10~7.70 (4H, multiplet, $-\text{C}_3\text{H}_2-\text{C}_4\text{H}_2-$), 5.10~5.28 (1H, broad singlet, $-\text{NH}$), 2.95~3.13 (3H, aromatic protons).

さらに第三流出部より黄色結晶を得, benzeneより再結晶し, mp 207.5~208.5° の無色針状晶 4.985 g (30.24%) を得。Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 84.48; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 84.64; H, 5.79; N, 10.02. NMR (τ) (CDCl_3): 7.46 (6H, singlet, $2 \times -\text{CH}_3$), 2.6 (1H, doublet, $J=8.5$ cps, $-\text{C}'_3\text{H}=\text{C}'_4\text{H}-$), 1.93 (1H, doublet, $J=8.5$ cps, $-\text{C}'_5\text{H}=\text{C}'_6\text{H}-$), 1.28 (1H, doublet, $J=2.14$ cps, $-\text{C}_2\text{H}=\text{C}_3\text{H}-$), 0.34 (1H, doublet, $J=2.14$ cps, $=\text{C}_3-\text{C}_2\text{H}=\text{C}_3$), 2.14 (2H, doublet, $J=8.5$ cps, $-\text{C}_7\text{H}=\text{C}_8\text{H}-$, $-\text{C}'_7\text{H}=\text{C}'_8\text{H}-$), 1.88 (2H, two doublet, $J=8.5$ cps, $J=10$ cps, $=\text{C}_6-\text{C}_7\text{H}=\text{C}_8\text{H}-$, $=\text{C}'_6-\text{C}'_7\text{H}=\text{C}'_8\text{H}-$), 2.38 (1H, doublet, $J=10$ cps, $-\text{C}_5\text{H}=\text{C}_6-$), 2.39 (1H, doublet, $J=10$ cps, $-\text{C}'_5\text{H}=\text{C}'_6-$).

6-Methylcarbostyrylの合成

6-methylquinoline 4 g を AcOH 9 ml に溶かし 29% H_2O_2 3 ml を加え 60~70° に 3 hr 加熱後, さらに 29% H_2O_2 2.4 ml を加え, さらに 65~70° に 6 hr 加熱。反応液を減圧下できるだけ濃縮しこれに Na_2CO_3 の熱飽和水溶液を加えアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出。抽出液より CHCl_3 を留去し, 残留物を ether にて洗滌しそのままつぎの反応に使用した。

上記の 6-methylquinoline-N-oxide を CHCl_3 18 ml に溶かし, この溶液に tosyl chloride 3.6 g を攪拌下滴下, 5 min 水浴上で還流後, 放冷し, これに 10% Na_2CO_3 を加え白濁が消えたのち CHCl_3 層を分取。 CHCl_3 を留去し 10% NaOH に溶かし濾過, 濾液を AcOH 酸性とし析出する結晶を 10% HCl に溶かし濾過, 母液を 10% Na_2CO_3 で中和し析出する結晶を濾取し MeOH より再結晶し, mp 238~239° の無色針状晶 1.91 g (43%) を得。本品は文献⁹³⁾記載の融点と一致した。Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$: C, 75.43; H, 5.69; N, 8.79. Found: C, 75.28; H, 5.78; N, 8.74. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1660 (C=O).

6-Methylcarbostyrylの接触還元

上記の 6-methylcarbostyryl 125.3 mg を EtOH 20 ml に溶かし, これに 40% Pd-C 104 mg を加え, 水素気流中振盪。約 30 hr 後に計算量の水素を吸収。触媒を濾去し, EtOH 留去して得られた結晶を ether にて再結晶し, mp 131.5~132.5° の無色針状晶 115.4 mg (91%) を得。本品はさきに Chichibabin 反応により得られた化合物と混融および IR スペクトルの比較により完全に一致した。

6-Methylquinolineと金属Naとの反応

6-methylquinoline 7 gと金属Na 0.7 gの混合物を100°にて2 hr加熱, さらに150~160°にて7 hr加熱。冷後得られた固形物をetherにて洗滌し, 濾取した結晶をEtOHにて抽出, EtOHを留去し, 残留物をbenzeneにて数回再結晶しmp 207.5~208.5°の無色針状晶3.7 g (53.24%)を得。本品はさらに6-methylquinolineのChichibabin反応の際に得られた化合物と混融およびIRスペクトルの比較により同定確認した。

第三節 第三章の実験

3-(2, 3, 4-Trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic Acid

hydroxylamine hydrochloride 4.6 gのEtOH溶液をNa 1.6 gより得られたNaOEtのEtOH溶液に加える。生ずる沈澱を濾去したのち, その母液にethyl 3-(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)-propionate 4.42 gを加える。室温にて30 min攪拌し, さらに30 min水浴上加熱還流する。EtOHを留去して残留物に水を加え, これをAcOHにて酸性とすると無色粉末が得られ, これをCHCl₃にて再結晶してmp 130°の無色板状晶として2.0 g (47.6%)を得。Anal. Calcd. for C₁₂H₁₇O₅N: C, 56.46; H, 6.71; N, 5.49. Found: C, 56.67; H, 6.80; N, 5.31.

2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-acetohydroxamic Acid

hydroxylamine hydrochloride 4.6 gのEtOH溶液を, Na 1.6 gより得られたNaOEtのEtOH溶液に加える。生ずる沈澱を濾去した後母液にethyl 2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-acetate 3.3 gを加える。室温にて30 min攪拌した後さらに加熱還流を30 min続ける。反応終了後EtOHを留去した残留物に水を加え, 水溶液をAcOHにて酸性とすると無色粉末が得られる。これをCHCl₃より再結晶しmp 145°の無色微針状晶1.8 g (58%)が得られた。Anal. Calcd. for C₁₀H₁₃O₄N: C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63. Found: C, 56.73; H, 6.34; N, 6.63.

3-(2, 3, 4-Trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic AcidとPolyphosphoric Acidとの反応

phosphoric acid 12 gとphosphorus pentoxide 20 gの混合物を2 hr 100°に加熱して得られたpolyphosphoric acid 32 gに3-(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic acid 1 gを混じて100°にて5 hr加熱。冷後反応混合物を氷水200 mlに注加。水溶液をCHCl₃にて抽出, 抽出液を無水Na₂SO₄にて乾燥後CHCl₃を留去し無色粉末を得, これをCHCl₃-hexaneより再結晶しmp 171°の無色針状晶

340 mg (39%) を得。Anal. Calcd. for $C_{11}H_{13}O_4N$: C, 59.18; H, 5.87; N, 6.28. Found: C, 58.89; H, 5.85; N, 6.41. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1705 ($C=O$), 3400 (NH), NMR (τ) ($CDCl_3$): 8.0~7.2 (4H, multiplet, $-CH_2-CH_2-$), 6.26 (3H, singlet, OCH_3), 5.90 (3H, singlet, OCH_3), 3.90 (1H, doublet, $J=9.1$ cps, aromatic proton), 3.50 (1H, doublet, $J=9.1$ cps, aromatic proton), 3.30 (1H, broad singlet, NH), mass spectrum: m/e 223 (M^+).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-acetohydroxamic Acidと Polyphosphoric Acidとの反応

phosphoric acid 12 g と phosphorus pentoxide 20 g の混合物を 100° にて 2 hr 加熱して得られた polyphosphoric acid 32 g と 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-acetohydroxamic acid 1 g の混合物を 100° にて 5 hr 加熱。冷後反応混合物を氷水 300 ml にあける。これを $CHCl_3$ にて抽出。抽出液は無水 Na_2SO_4 にて乾燥後 $CHCl_3$ を留去し無色粉末を得。これを $CHCl_3$ より再結晶し mp 210° の無色針状晶 450 mg (49%) を得。Anal. Calcd. for $C_{10}H_{11}O_3N$: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25. Found: C, 61.93; H, 5.81; N, 7.12. IR $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$: 1710 ($C=O$), 3200 (NH). NMR (τ) ($(CD_3)_2SO$): 6.67 (2H, singlet, $-CH_2-$), 6.32 (3H, singlet, OCH_3), 6.28 (3H, singlet, OCH_3), 3.52 (1H, singlet, aromatic proton), 3.12 (1H, singlet, aromatic proton), 0.1 (1H, broad singlet, NH)。

α -Benzoyl- γ -butyrolactone

Na 0.5 g より得られた NaOEt と ethyl benzoylacetate 3.62 g の EtOH 溶液に ethylene oxide 3 g を氷冷下加える。室温にて 15 hr 攪拌。反応終了後 EtOH を留去し残留物に水を加える。これを conc. HCl にて酸性とし $CHCl_3$ にて抽出。抽出液は無水 Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒を留去すると黄色油状物が得られ減圧蒸留に付し bp 169° の無色油状物 550 mg (16%) を得。Anal. Calcd. for $C_{11}H_{11}O_3$: C, 69.10; H, 5.80. Found: C, 69.73; H, 5.51. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1770 ($C=O$), 1685 ($C=O$). NMR (τ) ($CDCl_3$): 7.8~6.8 (2H, multiplet, $-CH-CH_2-CH_2-O-$), 5.8~5.2 (3H, multiplet, $-CH-CH_2-CH_2-O-$), 2.7~1.8 (5H, multiplet, aromatic protons)。

2,3,4,9-Tetrahydro-4-oxo-furo[2,3-b]-quinoline の α -Benzoyl- γ -butyrolactone および 3-(α -Diethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-hydroxy-2-ketopy-

roleを経る合成

hydroxylamine hydrochloride 1.5 g の EtOH 溶液を Na 0.7 g より得られた NaOEt の EtOH 溶液に加える。生ずる沈澱を濾去し、母液に α -benzoyl- γ -butyrolactone 0.9 g を加えて 12 hr 加熱還流。反応終了後 EtOH を留去し残留物に水を加え CHCl_3 にて抽出。抽出液は無水 Na_2SO_4 にて乾燥し、溶媒を留去し黄色油状物 500 mg (38%) を得。
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 3300 (OH). $\text{NMR } (\tau) (\text{CDCl}_3)$: 8.85 (6H, triplet, $J=7.0$ cps, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.4 (4H, quartet, $J=7.0$ cps, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 8.28 (2H, multiplet, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 7.15 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 7.7~7.3 (1H, multiplet, $-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 4.05 (1H, broad singlet, $\text{N}-\text{OH}$), 2.7~2.3 (5H, multiplet, aromatic protons). 上記化合物 1.1 g と phosphoric acid 12 g と phosphorus pentoxide 20 g を 100° にて 2 hr 加熱して得られた polyphosphoric acid 32 g との混合物を $160 \sim 170^\circ$ にて 2 hr 加熱。冷後反応混合物を氷水に注加。これを CHCl_3 にて抽出。抽出液は無水 Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒留去し無色粉末を得。これを CHCl_3 にて再結晶し $\text{mp } 243^\circ$ の無色針状晶 300 mg (46%) を得。 *Anal.* Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$: C, 70.58; H, 4.85; N, 7.48. Found: C, 70.53; H, 4.99; N, 7.56. $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3380 (NH), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{C}$). $\text{NMR } (\tau) ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.2~6.7 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5.5~5.0 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.9~2.3 (3H, multiplet, aromatic protons), 2.00~1.70 (1H, multiplet, aromatic proton), 6.0~5.8 (1H, broad singlet, NH), mass spectrum: m/e 187 (M^+).

引 用 文 献

- 1) A. E. Chichibabin, O. A. Seide, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **46**, 1216 (1914).
- 2) A. Kirsanov, J. Ivaschenko, *Bull. Soc. Chem. France*, [5] **2**, 2109 (1935).
- 3) A. Kirsanov, I. Polyakova, *Bull. Soc. Chim. France*, [5] **3**, 1600 (1936).
- 4) F. W. Bergstrom, *J. Org. Chem.*, **2**, 411 (1937).
- 5) F. W. Bergstrom, R. A. Jr. Ogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 245 (1931).
- 6) A. E. Chichibabin, M. N. Shchukina, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **62**, 1189 (1930).
- 7) E. Ochiai, M. Karii, *J. Pharm. Soc. Japan*, **59**, 18 (1939).
- 8) E. Ochiai, *J. Pharm. Soc. Japan*, **58**, 1040 (1938).
- 9) R. G. Fargher, R. Furness, *J. Chem. Soc.*, **1915**, 690.
- 10) R. Camps, *Arch. Pharm.*, **240**, 347 (1902).
- 11) F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1748 (1934); *J. Org. Chem.*, **2**, 411 (1937).
- 12) F. W. Bergstrom, *J. Org. Chem.*, **3**, 233 (1938).
- 13) J. P. Wibaut, E. Dingemanse, *Rec. trav. Chim.*, **42**, 240 (1923).
- 14) A. G. Schering, *Ger. Pat.*, 663, 891 (1938).
- 15) F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 4065 (1931).
- 16) O. A. Seide, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **50**, 534 (1920).
- 17) Organic Reactions, John Willey and Sons, New York, 1942, Vol. I. P. 91.
- 18) F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 3027 (1931).
- 19) R. N. Shreve, E. H. Riechers, H. Rubenkoenig, A. H. Goodman, *Ind. Eng. Chem.*, **32**, 173 (1940).
- 20) J. P. Wibaut, E. Dingemanse, *Rec. trav. Chim.*, **42**, 240 (1923).
- 21) F. W. Bergstrom, W. C. Fernelius, *Chem. Rev.*, **12**, 162 (1933).
- 22) F. W. Bergstrom, W. C. Fernelius, *ibid.*, **12**, 156 (1933).
- 23) C. Deasy, *J. Org. Chem.*, **10**, 141 (1945).

- 24) L. S. Levitt, B. W. Levitt, *Chem. Ind. (London)* **1963**, 1621.
- 25) J. D. Roberts, H. E. Simmons Jr., L. A. Calsnith, C. W. Vanghan, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3290 (1953).
- 26) R. Levine, W. W. Leake, *Science*, **121**, 780 (1955).
- 27) T. Kauffmann, F. P. Boettcher, *Ber.*, **95**, 1528 (1962).
- 28) A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, "*Heterocyclic Chemistry*" 1960, p. 64 (John Wiley and Sons: New York).
- 29) A. E. Chichibabin, M. S. Vidonova, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **53**, 238 (1921).
- 30) J. P. Wibaut, E. Dingemanse, *Rec. trav. Chim. Pays-bas*, **42**, 240 (1923).
- 31) R. N. Shreve, E. H. Riechers, H. Rubunkoenig, A. H. Goodman, *Ind. Eng. Chem.*, **32**, 173 (1940).
- 32) G. C. Barrett, K. Schofield, *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1980.
- 33) O. A. Seide, *Ber.*, **57**, 1802 (1924).
- 34) M. T. Leffler, *Organic Reactions*, Vol. I. P. 102.
- 35) W. T. Caldwell, F. T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1479 (1944).
- 36) J. A. Berson, T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **20**, 1461 (1955).
- 37) I. S. Belonosov, *Zhur. Priklad. Khim.*, **22**, 1103 (1949).
- 38) R. F. Childs, A. W. Johnson, *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 542.
- 39) H. L. Jones, D. L. Beveridge, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1577.
- 40) R. A. Abramovitch, F. Helmer, J. G. Saha, *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 659.
- 41) Y. Ban, T. Wakamatsu, *ibid.*, **1964**, 659.
- 42) J. Eisch, H. Gilman, *Chem. Rev.*, **57**, 525 (1957).
- 43) A. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1935 (1959).
- 44) R. D. Brown, M. L. Hefferman, *Aust. J. Chem.*, **50**, 211 (1957).
- 45) G. Coppens, J. Nasielski, *Tetrahedron*, **18**, 507 (1962).
- 46) H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1657 (1961).
- 47) R. Pariser, *J. Chem. Phys.*, **21**, 568 (1953).

- 48) R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, **2**, 782 (1934).
- 49) R. S. Mulliken, *ibid.*, **19**, 900 (1951).
- 50) a) G. Wittig, R. Ludwig, *Angew. Chem.*, **68**, 40 (1956).
 b) G. Wittig, E. Knauss, *Ber.*, **91**, 895 (1958).
 c) G. Wittig, W. Behnisch, *ibid.*, **91**, 2358 (1958).
 d) G. Wittig, K. Niethammer, *ibid.*, **93**, 944 (1960).
- 51) G. Wittig, L. Pohmer, *ibid.*, **89**, 1334 (1956).
- 52) R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.*, **72**, 91 (1960).
- 53) M. T. Leffler, *Organic Reactions*, by R. Adams, Vol. I. Chpt. 4. John Wiley and sons. New York (1942).
- 54) A. Streitwieser, *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists* p.336. John Wiley and sons. New York (1961).
- 55) R. A. Abramovitch, F. Helmer, J. G. Saha, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 3445.
- 56) G. Baddeley, G. Holt, D. Voss, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 100.
- 57) D. A. McCanlay, A. P. Lien, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 6246 (1952).
- 58) H. C. Brown, H. Jungk, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5579 (1955).
- 59) R. H. Allen, *ibid.*, **82**, 4858 (1960).
- 60) D. A. McCanlay, A. P. Lien, *ibid.*, **75**, 2411 (1953).
- 61) H. D. Zook, W. E. Smith, J. L. Greene, *ibid.*, **79**, 4436 (1957).
- 62) M. J. Schlatter, *U. S. Patent*. 2,768,985 (Oct. 30, 1956).
- 63) M. J. Schlatter, R. D. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 361 (1953).
- 64) M. J. Schlatter, *ibid.*, **76**, 4952 (1954).
- 65) R. H. Allen, T. Alfrey, Jr., L. D. Yats, *ibid.*, **81**, 42 (1959).
- 66) R. H. Allen, L. D. Yats, *ibid.*, **81**, 5289 (1959).
- 67) R. H. Allen, L. D. Yats, D. S. Erley, *ibid.*, **82**, 483 (1960).
- 68) M. J. S. Dewar, "in *Theoretical organic Chemistry*"
 Butterworths Publication, London, 1959, p179.
- 69) G. A. Olah, M. W. Meyer, N. A. Overchuk, *J. Org. Chem.*, **29**, 2310 (1964).
- 70) G. A. Olah, M. W. Meyer, N. A. Overchuk, *ibid.*, **29**, 2313 (1964).

- 71) H. C. Brown, J. Jungk, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5289 (1959).
- 72) G. A. Olah, M. W. Meyer, N. A. Overchuk, *J. Org. Chem.*, **29**, 2315 (1964).
- 73) G. A. Olah, M. W. Meyer, N. A. Overchuk, *ibid.*, **29**, 2687 (1964).
- 74) P. Friedländer, H. Ostermeier, *Ber.*, **14**, 191 (1881).
- 75) P. Friedländer, H. Ostermeier, *ibid.*, **15**, 332 (1882).
- 76) P. Friedländer, *ibid.*, **47**, 3369 (1914).
- 77) J. D. Dutcher, O. Wintersteiner, *J. Biol. Chem.*, **155**, 359 (1944).
- 78) G. Dunn, J. A. Elvidge, G. T. Newbold, W. C. Ramsay, F. S. Spring, W. Sweeny, *J. Chem. Soc.*, 1949, 2707.
- 79) S. R. Safir, J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **17**, 1298 (1952).
- 80) W. B. Wright, K. H. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 221 (1956).
- 81) E. Ochiai, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1260 (1962).
- 82) J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.*, **171**, 321, 341 (1947).
- 83) W. Klötzer, *Monatsh.*, **95**, 1729 (1964).
- 84) G. Di Maio, P. A. Tardella, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 590 (1964).
- 85) G. Di Maio, P. A. Tardella, *Proc. Chem. Soc.*, 1963, 224.
- 86) G. Di Maio, P. A. Tardella, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 578, 584 (1964).
- 87) F. W. Wassmundt, S. J. Radegimas, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7131 (1967).
- 88) T. Kametani, K. Kigasawa, G. Iwabuchi, T. Hayasaka, *J. Heterocyclic Chem.*, **2**, 330 (1965).
- 89) Z. H. Skraup, *Monatsh.*, **2**, 153 (1881).
- 90) F. H. Case, J. J. Lafferty, *J. Org. Chem.*, **23**, 1375 (1958).
- 91) F. Mayer, L. Van Zuetphen, H. Phillips, *Ber.*, **60**, 858 (1927).
- 92) L. Bradford, T. J. Elliott, F. M. Rowe, *J. Chem. Soc.*, 1947, 437.
- 93) F. Effenberger, W. Hartmann, *Angew. Chem.*, **76**, 188 (1964).
- 94) J. Schaefer, *Can. J. Chem.*, **39**, 1864 (1961).

- 95) E. J. V. Conolly, *J. Chem. Soc.*, 1925, 2083.
- 96) Y. Kawazoe, M. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 826 (1967).
- 97) H. Budzikiemicz, C. Djerassi, D. H. Williams, " *Structural Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*"
Vol. I, p. 34 (1964).
- 98) G. Heller, *Ber.*, 43, 1923 (1910).
- 99) G. N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3844 (1955).
- 100) M. F. Grundon, N. J. McCorkindale, M. N. Rodger, *J. Chem. Soc.*,
1955, 4284.
- 101) NMR spectra Catalog Compiled by N. S. Bhacca, L. F. Johnson,
J. N. Shoolery of the Instrument Division of Varian Associates,
Vol. I, 311, 312, 313, 325 (1962).
- 102) T. Kametani, H. Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1910 (1967).
- 103) T. Kametani, H. Nemoto, S. Takano, *J. Pharm. Soc. Japan*, 88,
453 (1968).
- 104) T. Kametani, H. Nemoto, S. Takano, *Chem. Pharm. Bull.*, 16,
367 (1968).
- 105) T. Kametani, H. Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1696 (1968).
- 106) T. Kametani, H. Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 1325 (1971).